

HÉLIO ANDERSON TONELLI

**EFEITOS DO ARIPIPAZOL NA
SUPERSENSIBILIDADE DE
RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS
CENTRAIS**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Paraná para obtenção do Título
de Mestre em Farmacologia.

CURITIBA

2006

HÉLIO ANDERSON TONELLI

EFEITOS DO ARIPIRAZOL NA SUPERSENSIBILIDADE DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS CENTRAIS

Dissertação preparada no Departamento de Farmacologia durante o Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Farmacologia.

**Orientadora: Profa Dra Maria Aparecida
Barbato Frazão Vital**

CURITIBA

2006

RESUMO

O presente trabalho avaliou os efeitos motores do aripiprazol administrado oral, aguda e prolongadamente a ratos, utilizando os modelos comportamentais da *Atividade Geral em um Campo Aberto* e *Estereotipia Induzida pela Apomorfina*, comparando-se estes efeitos com os do haloperidol e da quetiapina.

Os animais tratados agudamente com aripiprazol (0,5mg/kg; 1,0mg/kg e 2,0mg/kg) e quetiapina (50mg/kg), ao contrário do grupo haloperidol, não diferiram estatisticamente do grupo controle em nenhum dos parâmetros avaliados no Campo Aberto e na Estereotipia Induzida pela Apomorfina. Quando comparados ao grupo haloperidol, os animais tratados com aripiprazol diferiram significativamente em todos os parâmetros do Campo Aberto e apresentaram aumento significativo dos escores da Estereotipia Induzida pela Apomorfina .

Os animais tratados prolongadamente com aripiprazol apresentaram aumento significativo do parâmetro Frequência de Locomoção em relação aos animais do grupo controle apenas na sessão 48h e diminuição estatisticamente significativa do parâmetro Duração da Imobilidade, aos 60 minutos em relação ao grupo controle. Nenhum dos grupos tratados prolongadamente apresentou diferenças significantes em relação ao controle nos escores da Estereotipia Induzida pela Apomorfina, contudo, o grupo quetiapina apresentou aumento significativo destes escores em relação ao grupo aripiprazol.

Estes resultados permitem a conclusão de que o aripiprazol apresenta um perfil desejável de efeitos cataleptogênicos, bem como que seu uso a longo prazo não parece associar-se à ocorrência dos fenômenos de supersensibilização de receptores dopaminérgicos centrais observados com os antipsicóticos típicos.

ABSTRACT

This paper evaluated the motor effects of acute and long-term oral administration of aripiprazole to rats, using the behavioral models *Open Field General Activity* and *Apomorphine Induced Stereotypy*. The effects of aripiprazole were also compared with those of haloperidol and quetiapine.

Aripiprazole (0,5mg/kg; 1,0mg/kg and 2,0mg/kg) and quetiapine (50mg/kg) acutely treated rats, in contrast to haloperidol (1,0mg/kg) treated rats, did not statistically differ from the control rats in all of the parameters evaluated in the Open Field and Apomorphine Induced Stereotypy models. When compared to haloperidol group, aripiprazole treated rats differed significantly in all of the parameters of the Open Field and showed significant increase in the Apomorphine Induced Stereotypy scores.

When compared to the control group, Aripiprazole long-term treated rats showed significant increase in the parameter Locomotion Frequency only in the session 48 h, and significant decrease in the parameter Immobility Time 60 minutes after drug withdrawal. None of the long term treated groups showed significant differences to the control group in the scores of Apomorphine induced Stereotypy, however, quetiapine group showed significant increase of these scores in comparison to aripiprazole group.

These results allow the conclusion that aripiprazole shows a desirable profile of cataleptogenic effects and that its long term use does not seem to be

associated to dopaminergic supersensitivity phenomena as observed with typical antipsychotics.

LISTA DE ABREVIATURAS

APO – Apomorfina

ATG – Atividade Geral

ATV – Área Tegmental Ventral

DA - Dopamina

DI – Duração da Imobilidade

DOPAC - Ácido Dihidroxi-Fenilacético

DT – Discinesia Tardia

GABA – Ácido Gama-Amino-Butírico

i.p. – por via intraperitoneal

5-HIAA - Ácido 5-Hidroxiindolacético

5-HT – Serotonina

HVA – Ácido Homovanílico

LE –Levantar

LO –Locomoção

6-OHDA – 6-Hidroxidopamina

p.o. – por via oral

PPS – Psicose por Supersensibilidade

s.c. – por via subcutânea

SEP – Sintomas Extrapiramidais

SN – Substância Negra

SNC – Sistema Nervoso Central

SNM – Síndrome Neuroléptica Maligna

SS – Supersensibilidade Dopaminérgica

VMC – Via Mesocortical

VML – Via Mesolímbica

VNE – Via Nigroestriatal

CONTEÚDO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Esquizofrenia	2
1.1.1. Aspectos Clínicos	2
1.1.2. Hipóteses Etiológicas	5
1.2. Drogas Antipsicóticas	7
1.2.1. Relações Estrutura-Atividade	8
1.2.2. Mecanismos de Ação	11
1.3. Sintomas Extrapiramidais	15
1.3.1. Síndromes Extrapiramidais Agudas	15
1.3.2. Síndrome Neuroléptica Maligna	17
1.3.3. Síndromes Extrapiramidais Tardias	17
1.4. Aripiprazol	22
1.4.1. Estudos com Animais	23
1.4.2. Estudos Clínicos	28
1.5. Quetiapina	30
2. OBJETIVOS	32
2.1. Objetivo Geral	32
2.2. Objetivos Específicos	32

3. MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1. Sujeitos Experimentais	32
3.2. Drogas	33
3.3. Observações Comportamentais	33
3.3.1. Medida da Atividade Geral dos Animais	33
3.3.2. Medida do Comportamento Estereotipado induzido pela Apomorfina	34
3.4. Experimentos	36
4. RESULTADOS	39
Experimento 1	39
Experimento 2	43
Experimento 3	45
Experimento 4	51
5. DISCUSSÃO	53
6. CONCLUSÕES	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

1. Introdução

A introdução dos antipsicóticos típicos, como a clorpromazina e o haloperidol revolucionou o tratamento da esquizofrenia nos anos 50 (Tarsy, 2002). Contudo, estas drogas apresentam efeitos colaterais potencialmente incapacitantes chamados sintomas extrapiramidais (SEP), como o parkinsonismo, a distonia aguda e a discinesia tardia (DT) (Kane, 1995). Atualmente, drogas de 2ª geração, também denominadas antipsicóticos atípicos, parecem apresentar um perfil de SEP mais favorável, sem perda da eficácia terapêutica. Todas estas drogas têm como principal mecanismo de ação o bloqueio de receptores dopaminérgicos tipo D2 e o bloqueio de receptores serotoninérgicos 5-HT2A (Miyamoto e cols., 2003; Shapiro e cols., 2003). O aripiprazol, lançado recentemente no mercado, é a primeira droga antipsicótica de um grupo de novos fármacos com um perfil farmacodinâmico peculiar: trata-se de um agonista dopaminérgico parcial nos receptores D2, além de ser um agonista parcial de receptores 5-HT1A e um antagonista de receptores 5-HT2A (Jordan e cols., 2004). Outros antipsicóticos com propriedades de agonistas parciais do receptor D2, ainda em fase de estudos pré-clínicos, incluem o bifeprunox e o sarizotan (Kleven e cols., 2005).

O bloqueio prolongado de receptores D2 pelos antipsicóticos típicos está relacionado ao fenômeno da supersensibilidade destes receptores, que, por sua vez, tem relação direta com o surgimento da DT em usuários crônicos desta drogas. A DT tem sido uma preocupação dos prescritores de antipsicóticos, na medida em que é um efeito adverso potencialmente incapacitante e irreversível,

razão pela qual, pesquisas envolvendo agentes com propriedades antipsicóticas sem riscos de DT foram extensivamente conduzidas nos últimos anos, com o desenvolvimento de drogas como os antipsicóticos atípicos - cujos riscos de DT são sabidamente menores quando comparados aos antipsicóticos convencionais – e o aripiprazol, que parece apresentar propriedades semelhantes aos dos atípicos no que tange ao aparecimento da DT (Kleven e cols., 2005).

O presente trabalho tem como finalidade avaliar os efeitos do aripiprazol e compará-los aos do haloperidol e de outro antipsicótico atípico, a quetiapina, em modelos animais de supersensibilidade dopaminérgica (SS).

1.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma condição clínica caracterizada pelo acometimento de múltiplas funções mentais: cognição, pensamento, senso-percepção, volição, controle de impulsos e juízo crítico da realidade (Wong e Van Tol, 2003). Ela tem um curso crônico, geralmente caracterizado por recaídas e remissões e costumeiramente se inicia no início da idade adulta (Lara e Belmonte de Abreu, 2000). A introdução dos primeiros antipsicóticos na década de 50 alterou a evolução natural da esquizofrenia, assim como proporcionou subsídios para a melhor compreensão de mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia (Miyamoto e cols., 2003).

1.1.1. Aspectos Clínicos

As manifestações psicopatológicas da esquizofrenia ocorrem em praticamente todas as esferas da vida mental e, embora sejam tradicionalmente descritas em separado, devem ser compreendidas como alterações que se

relacionam mutuamente, comprometendo de forma grave o funcionamento psíquico (Lipton e Cancro, 1999).

Já foram feitas várias tentativas de classificar e sistematizar os sintomas da esquizofrenia e, atualmente, existe ampla aceitação de que a mesma apresenta três dimensões sintomáticas: negativa, positiva e desorganizada (Elkis, 1999). Os sintomas negativos, representados principalmente pelo isolamento social e baixa iniciativa, parecem um grupo sintomático bastante homogêneo, que é definido de maneira muito similar por vários autores. Já os sintomas positivos, basicamente os delírios e alucinações, parecem demonstrar uma complexa heterogeneidade, o que, muitas vezes, resultou na subdivisão deste grupo em *clusters* sintomáticos menores (Dollfus e Everitt, 1998). A dimensão desorganizada agrupa sintomas como os transtornos formais do pensamento, o comportamento bizarro e o afeto inapropriado (Elkis, 1999).

Oitenta a 90% dos esquizofrênicos relatam uma gama de sintomas, que incluem mudanças nas percepções, crenças, cognição, humor e comportamento, antes de ficarem psicóticos. São os chamados sintomas prodrômicos da doença. Os demais 10 a 20% desenvolvem quadros psicóticos agudos, sem sinais prodrômicos (Wong e Van Tol, 2003).

De maneira geral sintomas negativos (isolamento, apatia, falta de iniciativa) ou sinais inespecíficos são os primeiros a aparecer, sendo seguidos de sintomas positivos atenuados (principalmente delírios e alucinações) (Lipton e Cancro, 1999).

Os critérios diagnósticos para esquizofrenia do DSM-IV (APA, 1994) são descritos a seguir:

Critério A - Sintomas característicos: são necessários pelo menos 2 dos seguintes, cada qual com duração significativa dentro de um período de 1 mês (ou menos, se tratado com sucesso):

- (1) Delírios;
- (2) Alucinações;
- (3) Fala desorganizada;
- (4) Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico;
- (5) Sintomas negativos.

Se os delírios forem bizarros ou se as alucinações consistem de uma voz tecendo comentários contínuos sobre a pessoa, ou 2 ou mais vozes conversando entre si, então apenas 1 sintoma do critério A é necessário.

Critério B – Disfunção: Prejuízos em uma ou mais áreas do funcionamento (trabalho, relações interpessoais, cuidados pessoais), que devem estar abaixo do nível alcançado antes do início da doença.

Critério C – Duração: sinais contínuos de disfunção persistem por pelo menos 6 meses. Deve haver no mínimo 1 mês com sintomas do critério A (fase ativa), podendo incluir sintomas prodrômicos e residuais.

Demais critérios: excluir transtorno do humor ou transtorno esquizoafetivo, transtornos por uso de substância ou por condição médica geral. Caso haja história de autismo ou transtorno invasivo do desenvolvimento, o diagnóstico adicional de esquizofrenia só deve ser feito se delírios ou alucinações proeminentes também estiverem presentes por pelo menos 1 mês.

1.1.2. Hipóteses Etiológicas

Neurotransmissão e Esquizofrenia

A Hipótese Dopaminérgica

Por aproximadamente três décadas a hipótese dominante sobre a fisiopatologia da esquizofrenia postulava que o aumento da neurotransmissão dopaminérgica estaria por trás de todo o processo patológico (Miyamoto e cols., 2003; Wong e Van Tol, 2003). A hipótese dopaminérgica baseia-se em 2 observações fundamentais:

- a. o abuso de estimulantes como cocaína e anfetaminas, sabidamente drogas que aumentam a neurotransmissão dopaminérgica, pode levar a um estado psicótico semelhante aos sintomas positivos da esquizofrenia;
- b. drogas antipsicóticas como haloperidol e clorpromazina têm em comum a propriedade de bloquear receptores dopaminérgicos tipo D2; a afinidade destas drogas por estes receptores está relacionada diretamente à sua capacidade de aliviar os sintomas positivos da esquizofrenia.

A hipótese dopaminérgica foi perdendo força quando se demonstrou que os antipsicóticos de 2ª geração apresentam grande afinidade pelos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT2 (Meltzer e cols., 2003). Atualmente é aceito que a

hiperativação de receptores D2 esteja mais provavelmente associada aos sintomas positivos da doença do que com os seus sintomas negativos e comprometimento cognitivo (Wong e Van Tol, 2003).

Sistemas Serotonérgicos e Esquizofrenia

O mecanismo de ação diferenciado proporcionado pelos antipsicóticos de 2ª geração envolve mecanismos de bloqueio serotonérgico que repercutem na transmissão dopaminérgica (Tarsy e cols., 2002). Neurônios serotonérgicos regulam neurônios dopaminérgicos diminuindo o aporte de DA quando são estimulados. Ao contrário, o bloqueio serotonérgico promove aumento da disponibilidade de dopamina (DA) (Stahl, 1998).

Drogas estimulantes dos receptores 5-HT2A podem produzir alucinações e o bloqueio de receptores 5-HT2A mesolímbicos por drogas como a clozapina está por trás de seus potentes efeitos antagônicos aos da fenciclidina, um agente com a peculiar propriedade de induzir tanto sintomas negativos como positivos em indivíduos normais (Breier e Buchanan, 1996).

Esquizofrenia e Sistemas Glutamatérgicos

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro dos mamíferos e é utilizado por 40% das sinapses (Bear e cols., 2002). O glutamato é o neurotransmissor das células piramidais, que são as fontes das vias eferentes e associativas do córtex cerebral e do sistema límbico, regiões envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia (Bear e cols., 2002).

As ações do glutamato são intermediadas por 2 classes principais de receptores (Lent, 2002):

1. Receptores metabotrópicos, acoplados à proteína G, agindo via fosfolipase C ou inibindo a adenilciclase;
2. Receptores ionotrópicos, que podem ser subdivididos em 2 famílias: receptores AMPA/kainato e receptores NMDA.

Os receptores NMDA apresentam algumas características que os diferenciam dos receptores metabotrópicos: eles possuem um sítio de ligação para glicina, como co-agonista do glutamato para sua abertura; eles são prontamente bloqueados pelos íons Mg^{2+} , bloqueio este que apresenta acentuada dependência da voltagem (isto quer dizer que o bloqueio ocorre quando a célula é normalmente polarizada, desaparecendo com a despolarização) (Bear e cols., 2002).

A Fenciclidina e a ketamina são drogas que, em concentrações adequadas, agem como antagonistas não competitivos do receptor NMDA, ligando-se a um sítio no canal (Tsai e Coyle, 2002). A fenciclidina provoca efeitos psicotomiméticos semelhantes à esquizofrenia, incluindo os sintomas negativos e cognitivos (Tsai e Coyle, 2002). A ketamina também apresenta potencial de causar sintomas psicóticos (Seeman e cols, 2005) (principalmente delírios e outros distúrbios do pensamento) e comprometimento cognitivo, além de sintomas negativos em indivíduos normais e esquizofrênicos compensados, nos quais o quadro é semelhante a uma recaída psicótica.

1. 2. Drogas Antipsicóticas

São as drogas utilizadas para o tratamento de praticamente todas as formas de sintomas psicóticos, incluindo os da esquizofrenia, transtorno

esquizoafetivo, transtornos do humor com sintomas psicóticos e psicoses associadas a transtornos cerebro-orgânicos (Baldessarini, 1996).

A era moderna da farmacoterapia da esquizofrenia iniciou-se nos anos 50, com a descoberta da clorpromazina como um agente antipsicótico eficaz para o controle da agitação e de sintomas psicóticos de esquizofrênicos. Desde então, a clorpromazina tem sido considerada um modelo para o desenvolvimento de novos agentes antipsicóticos (Addington, 2003).

Os primeiros antipsicóticos são também denominados agentes neurolépticos porque, em adição à sua eficácia antipsicótica, eles produzem SEP como a distonia aguda, a acatisia, o parkinsonismo neuroléptico-induzido, a discinesia tardia e a síndrome neuroléptica maligna (Lipton e Cancro, 1999). Ratos tratados com neurolépticos, principalmente os com grande afinidade pelos receptores D2, desenvolvem catalepsia, que é um estado de hiporreatividade ao meio ambiente associado a rigidez muscular, sem sedação, considerado um equivalente aos SEP dos seres humanos (Marder e Van Putten, 1995).

1. 2.1. Relação Estrutura-Atividade

Os principais grupos químicos a que pertencem os antipsicóticos são as fenotiazinas, os tioxantenos, as butirofenonas, as dibenzoxazepinas e seus derivados, os benzisoxazólicos e os derivados benzamídicos (Baldessarini, 1996; Caccia, 2000).

As fenotiazinas, grupo da clorpromazina, tioridazina, levomepromazina, trifluoperazina e perfenazina, são caracterizados por uma estrutura de três anéis, na qual estão ligados dois anéis benzênicos por um átomo de enxofre e

um de nitrogênio. A atividade do grupo pode ser alterada por substituições nas posições 2 ou 10 desta estrutura. Este grupo é subdividido em outros três, com base na substituição na posição 10, em alifáticos (representado pela clorpromazina, são drogas com baixa afinidade pelos receptores D2 quando comparados com outros antipsicóticos; maior atividade antimuscarínica, simpática e parassimpática e mais sedação), piperidínicos (representado pela tioridazina, têm um perfil similar aos anteriores) e piperazínicos (grupo da flufenazina e trifluoperazina, têm grande afinidade por D2, produzindo mais SEP, mas menos efeitos antimuscarínicos e autonômicos) (Marder e Van Putten, 1995).

Os neurolépticos tioxantênicos têm como peculiaridade a substituição do nitrogênio da posição 10 do anel central por um átomo de carbono com uma dupla ligação com a cadeia lateral. Incluem-se neste grupo o clopenthixol, o flupenthixol e o tiotixeno (Marder e Van Putten, 1995).

As butirofenonas, grupo ao qual pertence o haloperidol, tendem a ser potentes antagonistas D2, apresentando mínimos efeitos anticolinérgicos e autonômicos (Baldessarini, 1996; Marder e Van Putten, 1995).

As dibenzoxazepinas têm uma estrutura de três anéis com um sétimo membro no anel central e são divididas em duas famílias: a família da loxapina, com agentes claramente antidopaminérgicos como a loxapina e a clotiapina e a família da clozapina, que inclui agentes cuja afinidade pelos receptores dopaminérgicos é relativamente pequena, interagindo com outras classes de receptores (muscarínicos, serotoninérgicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos)

(Marder e Van Putten, 1995). A clozapina foi desenvolvida nos anos 60 e seus efeitos antipsicóticos foram estabelecidos já no início da década de 70 (Breier e Buchanan, 1996). Em 1975, treze pacientes finlandeses tratados com clozapina desenvolveram agranulocitose e oito deles morreram, o que acarretou em um decréscimo do interesse pelo emprego terapêutico desta droga. Nos dez anos seguintes, o uso da clozapina cresceu, principalmente na Europa, juntamente com as observações de que esta droga parecia ter uma eficácia superior à dos neurolépticos convencionais no tratamento de esquizofrênicos, com ausência de SEP (Breier e Buchanan, 1996). Além disso, foi demonstrado que a agranulocitose associada à clozapina ocorre em taxas entre 1 e 2 % dos pacientes e que a suspensão da droga acompanha-se de recuperação da contagem de células brancas. Estas vantagens estimularam a pesquisa por novas drogas antipsicóticas atípicas.

A maioria dos autores define um antipsicótico como atípico quando o mesmo apresenta eficácia superior acompanhada de baixo ou nenhum risco de SEP ou efeitos colaterais endócrinos (Stanniland e Taylor, 2000). A olanzapina e a quetiapina são estruturalmente correlacionadas à clozapina, com a qual compartilham propriedades farmacológicas (Caccia, 2000).

A risperidona pertence à classe dos neurolépticos benzisoxazólicos, heterocíclicos com intensa atividade antidopaminérgica e antiserotonérgica. É chamada de neuroléptico “quantitativamente atípico” na medida em que apresenta baixo potencial de SEP apenas quando são empregadas doses abaixo de 6 mg por dia (Ames e cols., 1996).

Os derivados benzamídicos são representados pela amisulprida, um antagonista dopaminérgico com ampla afinidade pelos receptores D2 e D3, que se assemelha estrutural e farmacologicamente ao sulpiride (Caccia, 2000).

As difenilbutilpiperidinas incluem o pimozide, aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do transtorno de Tourette, mas que também é usado como antipsicótico (Silay e Jankovic, 2005).

O aripiprazol, um derivado quinolinônico (Momiyama e cols., 1996) recentemente introduzido no mercado, é a primeira droga com um perfil farmacodinâmico distinto de todos os demais antipsicóticos, promovendo seus efeitos terapêuticos via agonismo parcial D2 e 5-HT1A e antagonismo 5-HT2A (Stahl, 2001; Mc Gavin e Goa, 2002).

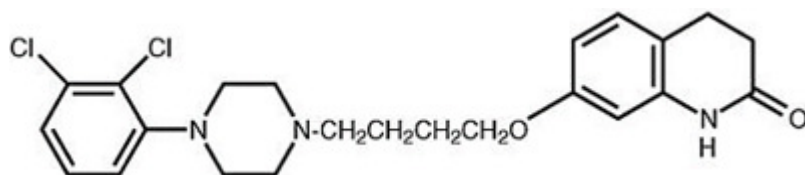


Figura 1: Estrutura química do Aripiprazol

1. 2.2. Mecanismos de Ação

Os antipsicóticos promovem seu efeito terapêutico através do bloqueio dos receptores dopaminérgicos tipo D2 nos núcleos mesolímbicos, especialmente o núcleo *accumbens*, estria terminal e amígdala (Meltzer, 2002) ao passo que os SEP decorrem do bloqueio destes receptores na via nigro-estriatal (VNE) (Marder e Van Putten, 1995). Sabe-se, contudo, que outros receptores também podem ser bloqueados por estas drogas.

O bloqueio dos receptores D2 em regiões terminais, como o estriado, núcleo *accumbens* e córtex pré-frontal, promove inicialmente um aumento compensatório na atividade dos neurônios dopaminérgicos da substância negra (SN) e da área tegmental ventral (ATV), respectivamente (Meltzer, 2002). Este aumento de atividade desaparecerá gradualmente até a completa inativação dos

disparos dopaminérgicos nestas regiões, um processo chamado de bloqueio por despolarização (Meltzer, 2002).

Baseado na atividade da clozapina, o mecanismo de ação dos antipsicóticos atípicos tem sido explicado levando-se em conta ações destas drogas em outros receptores (dopaminérgicos ou não) (Stahl, 1998). A clozapina administrada agudamente parece aumentar a taxa de disparos de neurônios dopaminérgicos da ATV sem fazê-lo na SN, apresentando uma “especificidade mesolímbica”. O aumento dos disparos resulta de uma ausência de *feed-back* negativo proporcionada pelo bloqueio dopaminérgico local. De fato, a administração oral prolongada (21 a 28 dias) de antipsicóticos convencionais causa uma diminuição da atividade de células dopaminérgicas nigroestriatais e límbicas em função de um estado de despolarização tônica (bloqueio por despolarização), fenômeno que não ocorre com a clozapina (Goldstein, 2000). Além disso, administrações agudas de clozapina e haloperidol produzem padrões diferentes de indução de *c-fos*: o haloperidol aumenta a imunoreatividade *fos-like* tanto no estriado dorso lateral quanto em áreas límbicas, ao passo que a clozapina só produz estes efeitos em áreas límbicas (Goldstein, 2000).

A atipicidade dos antipsicóticos atípicos é atribuída, pelo menos em parte, às suas ações sobre sistemas serotoninérgicos (Stahl, 1998). É sabido que a serotonina (5-HT) exerce uma influência regulatória sobre neurônios dopaminérgicos, inibindo tonicamente esta atividade nas vias mesolímbica e nigroestriatal (Stahl, 1998). Com base nestes dados, propôs-se que as drogas

com propriedades antagonísticas do receptor 5-HT_{2A} poderiam diminuir a inibição da atividade dopaminérgica proporcionada por tratamento antipsicótico prolongado (Miyamoto e cols., 2003). Outros receptores serotoninérgicos implicados no mecanismo de ação dos antipsicóticos atípicos incluem o 5-HT_{1A}, o 5-HT_{2C} e 5-HT₃ (Owens e Craig Risch, 1995). As drogas antipsicóticas atípicas diferem basicamente das tradicionais por sua maior afinidade por receptores serotoninérgicos e são definidas como drogas com menor potencial de causarem SEP e apresentarem alguma eficácia em sintomas negativos, além de tratar os sintomas positivos (Grunder e cols, 2003).

De que maneiras o antagonismo 5-HT_{2A} e D₂ proveria os efeitos diferenciais destes fármacos? De maneira geral, a 5-HT inibe a liberação de DA nos axônios terminais nas vias dopaminérgicas mesocorticolímbica e nigroestriatal (Stahl, 1998).

Na VNE, neurônios serotoninérgicos oriundos do tronco cerebral inervam neurônios dopaminérgicos locais. A 5-HT liberada por estes neurônios serotoninérgicos interage com neurônios dopaminérgicos através de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos (portanto, localizados nos neurônios dopaminérgicos) do tipo 5-HT_{2A}, provocando diminuição da liberação de DA (Stahl, 1998).

O antagonismo 5-HT_{2A} provocado pelos antipsicóticos atípicos provoca aumento de liberação de DA na VNE, contudo, a DA liberada terá que competir com a droga para a ocupação dos receptores D₂, que *também estão ocupados por ela*, em um mecanismo que reverte a inibição, causando menos efeitos

extra-piramidais (Stahl, 1998). O aumento da dose do antipsicótico atípico pode tornar a situação “mais favorável” para a droga, com maior bloqueio D2 e possivelmente aumento da probabilidade de SEP (isso parece ocorrer com a risperidona, que com doses mais altas tende a perder a atipicidade).

Na via mesocortical (VMC) de pacientes com sintomatologia negativa, haveria escassez de DA. A tarefa do antipsicótico atípico nesta situação é, portanto, aumentar a quantidade deste neurotransmissor. O antagonismo 5-HT2A assume esta função nesta via, na qual preponderam os receptores 5-HT2A sobre os receptores D2 (Stahl, 1998; Miyamoto, 2003). Ocorre que o bloqueio 5-HT2A é muito maior que o bloqueio D2, havendo maior liberação de DA (mediada pelo antagonismo 5-HT2A) do que bloqueio D2. O aumento da disponibilidade de D2 mesocortical decorrente do mecanismo descrito acima resultaria em melhora de sintomas negativos (Stahl, 1998; Miyamoto e cols., 2003).

A via mesolímbica (VML) está envolvida com a gênese de sintomas psicóticos através do aumento da DA local. Nesta via, a tarefa do antipsicótico será diminuir a DA. O que ocorre é que convenientemente o antagonismo 5-HT2A mesolímbico não é capaz de reverter o bloqueio D2 local dos antipsicóticos atípicos. Mantendo-se o bloqueio D2 há resolução de sintomatologia positiva (Shapiro e cols, 2003).

A ação dos antipsicóticos atípicos sobre os receptores 5-HT1A deve ser compreendida levando-se em conta a fisiologia destes receptores, que podem estar localizados tanto pré quanto pós-sinapticamente nos neurônios

serotonérgicos dos núcleos da rafe (Meltzer, 2002). A estimulação dos auto-receptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos promove inibição dos disparos destes neurônios, enquanto que a estimulação de receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos promove um estado de hiperpolarização (Meltzer e cols., 2003). O córtex cerebral e o hipotálamo também expressam receptores 5-HT_{1A} (Newman-Tancredi e cols., 2005) e estas estruturas estão envolvidas no controle da cognição e memória, funções que estão comprometidas na esquizofrenia.

Existem muitas evidências indicando que agonistas 5-HT_{1A} e antagonistas 5-HT_{2A} produzem efeitos comportamentais e neuroquímicos semelhantes (Meltzer, 2002). De fato, estudos com microdiálise sugeriram que a ativação dos receptores 5-HT_{1A} promove liberação de DA em córtex frontal (Newman-Tancredi e cols., 2005).

1. 3. Sintomas Extrapiramidais

A utilização de antipsicóticos, particularmente os típicos, está extensamente relacionada à ocorrência de SEP. Antipsicóticos mais potentes, que bloqueiam mais os receptores D₂, são os que mais provocam SEP (Tarsy, 2002; Bassit e Louzã Neto, 1999).

Didaticamente os SEP são classificados em agudos e tardios.

1. 3.1. Síndromes Extrapiramidais Agudas

- **Distonia Aguda**

São contrações musculares esqueléticas involuntárias ocorrendo imediatamente após a introdução ou aumento da dose de um neuroléptico. Em

geral acontecem em 24 a 96 horas após a introdução ou aumento da dose do antipsicótico (Aguilar e cols, 1994).

Diversas formas de distonia podem ocorrer, envolvendo diferentes partes do corpo: blefaroespasma, disartria, disfagia, macroglossia, crises oculóginas, opistótonos, distonia faríngea e laríngea, protusão da língua, torcicolo e trismo (Bassit e Louzã Neto, 1999) .

Fatores de risco para desenvolvimento de distonia aguda são: baixa idade, raça negra e pacientes com história de reações distônicas agudas (Aguilar e cols, 1994).

- **Acatisia**

É o efeito colateral mais freqüente entre todos os SEP, podendo acometer 50% da população em uso de antipsicóticos (Bassit e Louzã Neto, 1999). Trata-se de uma sensação subjetiva de inquietação, nervosismo, necessidade de produção de movimentos, incapacidade de relaxar, que pode ser acompanhada de sinais de inquietação como balançar de pernas, marchar no mesmo lugar e balançar o corpo para frente e para trás (Bassit, 1999).

Geralmente ocorre 5 a 10 dias após a primeira tomada de um antipsicótico tradicional ou após o aumento de sua dosagem e o tratamento consiste na redução da dosagem deste, se isso for possível, ou na troca por outro agente (Bassit, 1999).

- **Parkinsonismo**

Idêntico à Doença de Parkinson idiopática, manifesta-se por tremor, rigidez e bradicinesia, diminuição de reflexos posturais e hipersalivação. Inicia-

se uma a duas semanas após a introdução ou aumento da dose do neuroléptico e trata-se de um efeito colateral potencialmente reversível, desde que o agente causador seja retirado.

- **Outras Síndromes Agudas**

A síndrome do coelho é rara e consiste de tremor perioral, respondendo bem aos agentes anti-colinérgicos (Bassit, 1999).

Discinesia aguda é clinicamente semelhante à DT, contudo, ao contrário desta, responde bem à redução da dosagem do neuroléptico e aos agentes anticolinérgicos (Bassit, 1999).

1. 3.2. Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

A SNM é caracterizada por rigidez muscular severa (que às vezes vem associada a movimentos coréicos), aumento da temperatura (entre 38,3 e 42°C), alterações dos níveis de consciência (de agitação até coma) e instabilidade autonômica (Nicholson e Chiu, 2004).

Geralmente ocorre 2 semanas após o início ou aumento da dosagem do antipsicótico, mas pode desenvolver-se em qualquer período do tratamento.

Fatores de risco para desenvolvimento de SNM são: transtorno mental orgânico, agitação psicomotora, desidratação, uso concomitante de lítio e grande número de injeções intramusculares de antipsicóticos. A SNM pode ocorrer com o uso de qualquer agente antipsicótico, de primeira ou de segunda geração. O início da síndrome não está relacionado à duração da exposição aos antipsicóticos ou a *overdose* (Bassit, 1999).

A patogênese da SNM ainda não está esclarecida. Duas teorias que tentam explicá-la abrangem a noção de que antipsicóticos induzem alterações nos mecanismos centrais reguladores da temperatura e que talvez possa existir uma reação muscular esquelética em indivíduos predispostos à SNM (Nicholson e Chiu, 2004).

1. 3.3. Síndromes Extrapiramidais Tardias

- **DT**

A DT é uma das mais temidas dentre as possíveis consequências indesejáveis do tratamento prolongado com antipsicóticos, uma vez que se constitui de uma síndrome potencialmente irreversível caracterizada por movimentos hiperkinéticos involuntários com graus variáveis de incapacitação, localizados na maior parte dos casos na língua, mandíbula, tronco e extremidades (Bassit e Louzã Neto, 1999; Kane, 1995). Características associadas incluem o fato dos movimentos serem diminuídos por movimentação voluntária das partes afetadas e aumentados por movimentação voluntária de partes não afetadas. A discinesia piora com a excitação emocional e é diminuída com o relaxamento, não ocorrendo durante o sono (Kane, 1995).

A palavra “discinesia” refere-se a movimentos anormais coreiformes, atetóides ou distônicos que podem ocorrer em outras condições não relacionadas a drogas, como a Doença de Wilson, Doença de Huntington, Coreia de Sydenham, Síndrome de Fahr (todas elas processos patológicos dos gânglios da base), hipertireoidismo, hipoparatiroidismo, Lupus Eritematoso

Sistêmico, Síndrome de Tourette, Distonia de Torção e Síndrome de Meige (Kane, 1995, Bassit, 1999).

Há discinesias droga-induzidas causadas ou precipitadas, ainda, por cafeína, fenitoína, estrógenos, antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos. Além destes, muitos pacientes esquizofrênicos apresentam movimentos anormais (discinesias) que não estão associados obrigatoriamente ao uso de antipsicóticos, como os maneirismos e estereotipias, considerados manifestações clínicas da doença (Casey, 1995). Este grupo de pacientes apresenta os movimentos discinéticos independentemente de já terem sido medicados com antipsicóticos e podem ter acelerado o aparecimento de seus distúrbios do movimento ao receberem estas drogas.

Várias hipóteses tentam explicar a fisiopatogênese da discinesia tardia, nenhuma ainda definitiva.

A mais popular é a *Teoria da Hipersensibilidade Dopaminérgica*, que propõe que o bloqueio crônico da DA produzido pelos antipsicóticos aumenta o número e a sensibilidade dos receptores D2 nigroestriatais à DA (Casey, 1995; Bassit e Louzã Neto, 1999). Ratos tratados prolongadamente com bloqueadores dopaminérgicos podem desenvolver aumento da atividade geral observada em campo aberto e movimentação estereotipada induzida pela apomorfina (APO) (Bernardi e cols., 1981; Tarsy e Baldessarini, 1974; Vital e cols, 1997), resultantes do aumento da expressão e da sensibilidade de receptores D2, um fenômeno semelhante à supersensibilidade por desnervação observada no

sistema nervoso periférico após longo tempo de interrupção da transmissão neural (Sharpless, 1964, 1975; Vital e cols, 1995).

Trendelenburg (1963, 1966) introduziu os termos pré-sináptico e pós-sináptico para distinguir os 2 componentes da supersensibilidade obtida por desnervação: o componente pré-sináptico desenvolve-se rapidamente durante os primeiros dias após a desnervação e tem alto grau de especificidade para o neurotransmissor envolvido. Este componente seria consequência da perda de captação do neurotransmissor pelas vesículas na terminação pré-sináptica, resultante da degeneração dos nervos lesados, o que acarretaria um aumento da concentração do agonista em relação aos receptores do órgão efector. O componente pós-sináptico da supersensibilidade por desnervação desenvolve-se lentamente e não é específico ao neurotransmissor, sendo decorrente de diferentes mecanismos: aumento do número de receptores pós-sinápticos, redução no potencial de repouso da membrana celular, permeabilidade alterada ao sódio, potássio e/ou cálcio, alterações de segundos mensageiros e alterações morfológicas do receptor (Langer e Trendelenburg, 1968; Palermo-Neto, 1982).

Em relação ao desenvolvimento de supersensibilidade em sistemas dopaminérgicos, estudos comportamentais mostraram que após um tratamento prolongado com bloqueadores D2, observa-se uma resposta aumentada dos receptores dopaminérgicos a seus agonistas (Bernardi, 1981; Vital, 1996). Assim, são necessárias doses menores de APO para produzir agressão e estereotipia em animais tratados prolongadamente com um neuroléptico do que

aquelas necessárias para produzir comportamentos equivalentes em animais-controle (Gianutsos e cols., 1974). Da mesma forma, Bernardi e cols. (1981) observaram aumento da atividade geral (ATG) de ratos após a retirada abrupta de haloperidol administrado prolongadamente. Estes autores sugerem que este aumento é consequência do desenvolvimento de supersensibilidade dos receptores dopaminérgicos do sistema nervoso central (SNC). Portanto, a DT seria a consequência da estimulação de receptores dopaminérgicos estriatais supersensibilizados em decorrência de bloqueio dopaminérgico crônico local.

Existem evidências de que agentes como a clozapina e a quetiapina podem promover supersensibilização de receptores dopaminérgicos na VML, causando piora de sintomas psicóticos previamente aliviados por estas drogas (Moncrieff, 2006).

Outras explicações para o aparecimento da DT incluem a *Teoria da Neurotoxicidade*, que atribui sua origem à ação de radicais livres, produtos do metabolismo de catecolaminas, que estão com seu *turnover* aumentado pela ação dos antipsicóticos. Este aumento produz radicais livres, que reagem com proteínas e lipídeos da membrana acarretando em disfunção neuronal. Esta, ao atingir as vias GABAérgicas estriatais acaba por desinibir vias dopaminérgicas que são inibidas pelo GABA, produzindo DT (Bassit e Louzã Neto, 1999). O GABA é o neurotransmissor inibitório predominante dos neurônios dos núcleos da base e diversos autores têm apresentado evidências comprobatórias de que a hipoatividade deste neurotransmissor esteja relacionada ao aparecimento de DT (Tarsy, 2002).

A *Teoria da Disfunção Noradrenérgica* apóia-se em evidências de que existem aferências cerebrais noradrenérgicas que se projetam para a ATV. A piora da DT por agentes noradrenérgicos como a anfetamina poderia ser decorrente de um estado de hiperexcitabilidade noradrenérgica (Casey, 1995).

Outras hipóteses para o aparecimento da DT incluem: disfunção serotoninérgica ligada à possível diminuição de sua concentração e de seus compostos derivados nos gânglios da base; alterações nos sistemas colinérgicos estriatais e alterações nas taxas de glicose e insulina (Bassit, 1999).

- **Distonia Tardia**

A distonia tardia é um transtorno tardio potencialmente irreversível induzido pela exposição prolongada a antagonistas dopaminérgicos, parecendo ser um fenômeno mais comum do que antes se acreditava.

Embora considerada por alguns autores como um subtipo de DT, outros sugerem que ela seja um transtorno distinto, uma vez que sua epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia, curso, evolução e resposta ao tratamento parecem ser diferentes (Bassit e Louzã Neto, 1999).

- **Acatisia Tardia**

Pode ocorrer associada à DT e à distonia tardia, caracterizando-se pela sensação subjetiva de inquietação, com presença de movimentação involuntária, principalmente de membros inferiores, de aparecimento tardio (Bassit e Louzã Neto, 1999).

1.4. Aripiprazol

Também chamado *de estabilizador do sistema dopaminérgico*, o aripiprazol é um agonista parcial dos receptores D2, pelos quais apresenta alta afinidade, porém, com atividade intrínseca mais baixa do que a DA (Shapiro e cols, 2003). Na presença de altas concentrações de DA o aripiprazol age como um antagonista D2. Inversamente, quando a concentração de DA é baixa, funciona como um agonista D2 (Winans, 2003). Isso ocorre porque na presença de altas quantidades de DA, esta desloca o aripiprazol ligado ao auto-receptor D2, provocando inibição da taxa de disparos dos neurônios dopaminérgicos e diminuição da liberação da DA (Tamminga, 2002). Baixas concentrações de DA mantêm muitos auto-receptores ocupados pelo aripiprazol, que, em função de sua menor atividade intrínseca local, inibirá menos a liberação de DA do que se estes receptores estivessem ocupados pela DA.

O aripiprazol é, também, um agonista parcial de receptores 5-HT1A - ação que pode estar relacionada à melhora da ansiedade, depressão, sintomas negativos e menos SEP (Winans, 2003). Sua afinidade *in vitro* por este receptor é, entretanto, modesta, e sua eficácia avaliada *in vitro*, baixa (Kleven e cols., 2005 a). Os receptores 5-HT1A parecem modular a transmissão glutamatérgica cortical, contribuindo, assim, com os efeitos antipsicóticos (Millan e cols, 2000). Além disso, a estimulação do receptor 5-HT1A também está relacionada a propriedades anti-catalépticas (Kleven e cols., 2005 b). Da mesma forma que os

demais antipsicóticos atípicos, o aripiprazol apresenta propriedades de um antagonista de receptores 5-HT_{2A} (Potkin e cols, 2003).

A incidência de SEP associada ao uso de antipsicóticos aumenta quando mais do que 80% dos receptores D₂ estriatais estão ocupados (Sharma e Sorrell, 2006). Todavia, segundo Grunder e cols. (2003), em doses utilizadas clinicamente, o aripiprazol ocupa mais de 95% dos receptores estriatais D_{2-like}, sem que a ocorrência de SEP seja maior do que com placebo. Para estes autores, esta peculiaridade farmacológica parece ter sua explicação a partir do agonismo parcial em D₂. Outros autores sugerem que esta propriedade possa relacionar-se às ações do aripiprazol no receptor 5-HT_{1A}: Bardin e cols. (2005) compararam os efeitos cataleptogênicos de drogas com ação neste receptor, tais como aripiprazol e bifeprunox, com outras com pouca ou nenhuma atividade em 5-HT_{1A} e concluíram que a ativação do receptor em questão reduz ou até mesmo previne o potencial cataleptogênico dos novos antipsicóticos em ratos. Entretanto, recentemente surgiram relatos de casos na literatura acerca de SEP em pacientes em uso de aripiprazol (Sharma e Sorell, 2006). Apesar disso, a incidência destes efeitos colaterais, bem como da DT, necessitam ser melhor estudadas (Winans, 2003).

1. 4.1. Estudos com Animais

Os diversos estudos com animais envolvendo o aripiprazol foram estimulados pelas primeiras observações de seu comportamento farmacológico peculiar, apresentando propriedades de antagonista dopaminérgico em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e de agonista dopaminérgico em

modelos animais de hipoatividade dopaminérgica (Burris e cols., 2002; Jordan e cols, 2004).

Já em 1995, Semba e colaboradores demonstraram as propriedades únicas do aripiprazol, que o diferenciavam das drogas antipsicóticas convencionais: ratos tratados com doses de até 40mg/Kg apresentavam inibição dose-dependente da estereotipia induzida pela APO e ausência de atividade cataleptogênica, indicando que o aripiprazol poderia ser uma droga eficaz contra os sintomas positivos da esquizofrenia sem causar SEP. No entanto, os autores demonstraram, ainda, a ocorrência de diminuição significativa da concentração de DA extracelular medida através de microdiálise *in vivo* no estriado dos animais tratados com doses de 10mg/Kg e 40mg/Kg de aripiprazol, o que contrastava com os efeitos até então observados com a administração de antipsicóticos típicos, como o haloperidol: estas drogas promovem aumento da concentração da DA extracelular estriatal via bloqueio do *feed-back* inibitório no sistema dopaminérgico nigroestriatal. De maneira oposta, as concentrações extracelulares estriatais de ácido dihidróxi-fenilacético (DOPAC) e de ácido homovanílico (HVA) aumentaram com doses menores de aripiprazol (2,5 e 10 mg/Kg), levando os autores a concluírem que a droga em estudo poderia apresentar atividades tanto de antagonismo quanto de agonismo em receptores dopaminérgicos pré e pós-sinápticos. Os autores postularam, ainda, que em doses mais baixas predominaria o efeito do bloqueio do *feed-back* inibitório decorrente do bloqueio dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos sobre o efeito inibitório na tirosina-hidroxilase via estimulação dos auto-receptores

dopaminérgicos, resultando em aumento da DA estriatal. Em doses mais altas, o contrário ocorreria, havendo diminuição da disponibilidade estriatal de DA.

Jordan e cols. (2004) utilizaram o método da microdiálise *in vivo* para monitorar os efeitos de diferentes doses orais de aripiprazol e olanzapina sobre as concentrações extracelulares de DA, ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), ácido homovanílico (HVA) e ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) no córtex e no estriado de ratos. Estes autores não observaram aumentos das concentrações frontocorticais de DA em resposta ao aripiprazol, um efeito diferente do observado nos animais tratados com olanzapina, nos quais houve aumento dos níveis extracelulares de DA frontocortical. Estudos prévios de microdiálise têm atribuído este efeito às propriedades antagonísticas da olanzapina sobre os auto-receptores dopaminérgicos (Jordan e cols, 2004). Tais resultados estão, de certa forma, em desacordo com as afirmações anteriores de que o aripiprazol teria um efeito favorável no tratamento dos déficits cognitivos e sintomas negativos da esquizofrenia, uma vez que esta propriedade tem sido também atribuída ao aumento dos níveis frontocorticais de DA (Moore e cols., 1999). Li e cols. (2004), contudo, demonstraram que baixas doses de aripiprazol (0,1 e 0,3mg/Kg) aumentaram a liberação de DA no córtex medial pré-frontal e hipocampo de ratos. Os autores argumentam que o aumento da DA deve-se ao seu fraco efeito como antagonista de receptores D2, além de suas propriedades de antagonista de receptores 5-HT2A e agonista parcial de receptores 5-HT1A, o que está de acordo com a hipótese de Semba e cols., de que em intervalos de baixas doses de aripiprazol, o mesmo apresenta efeitos antagonistas mais

expressivos que os efeitos agonistas sobre os receptores D2. Li e cols. (2004) lembram, ainda, que a habilidade dos antipsicóticos atípicos aumentarem a liberação frontocortical de DA ocorre em intervalos de dose maiores do que os observados com o aripiprazol. Zocchi e cols. (2005) compararam o efeito da administração dose-resposta em ratos, de 4 dosagens diferentes de aripiprazol (0; 0,1; 0,3; 3,0 e 30mg/Kg), sobre os níveis extracelulares de monoaminas no córtex pré-frontal destes animais. Estes autores registraram um aumento significativo nos níveis de DA apenas após a administração da dosagem de 0,3mg/Kg, dados que estão de acordo com os de Li e cols (2004).

Jordan e cols.(2004) observaram uma redução dose-dependente das concentrações de 5-HIAA no córtex pré-frontal medial e estriado de ratos tratados agudamente com aripiprazol, mas não em ratos tratados cronicamente com aripiprazol, sugerindo que a exposição repetida à droga pode ter induzido uma dessensibilização funcional dos receptores 5-HT_{1A}. A diminuição das concentrações frontocorticais e estriatais de 5-HT, observada indiretamente através da diminuição dos níveis de seu metabólito 5-HIAA, foi mediada através do efeito agonista sobre os auto-receptores 5-HT_{1A}, os quais estão envolvidos com a regulação da liberação de 5-HT (Millan e cols, 2000).

Kikuchi e cols (1995) demonstraram que o aripiprazol inibiu o aumento da atividade da tirosina hidroxilase induzida pela reserpina e gama-butirolactona, efeitos que foram completamente antagonizados pelo haloperidol. No mesmo trabalho, os autores acrescentaram que, ao contrário da APO, o aripiprazol não evocou sinais comportamentais decorrentes da estimulação de receptores

dopaminérgicos pós-sinápticos, como hiperlocomoção em animais reserpinizados e rotação contralateral em ratos com lesões estriatais unilaterais produzidas pela 6-hidróxidopamina (6-OHDA), bem como que o aripiprazol inibiu tanto modificações comportamentais induzidas pela APO (estereotipias e hiperlocomoção) em camundongos e ratos quanto a rotação em ratos com lesão estriatal unilateral produzida pelo ácido caínico.

Em relação às propriedades cataleptogênicas do aripiprazol em estudos animais, os trabalhos apontam, via de regra, para um perfil favorável de SEP e muitos correlacionam a ativação do receptor 5-HT_{1A} à atenuação da catalepsia induzida por antipsicóticos (Bardin e cols., 2005; Kleven e cols., 2005; Kleven e cols., 2005; Prinssen e cols., 1998). Além disso, Cosi e cols. (2005) sugerem que agonistas 5-HT_{1A} tenham propriedades neuroprotetoras. Estes autores investigaram os efeitos de drogas com propriedades de agonismo parcial 5-HT_{1A} (clozapina, aripiprazol e ziprasidona), comparando-os com os do haloperidol - droga que não apresenta atividade em receptores 5-HT_{1A} – em ratos com lesões estriatais produzidas pelo ácido kaínico. Estes autores descrevem evolução mais favorável nos ratos lesionados que receberam as drogas com ação em 5-HT_{1A}.

Kleven e cols. (2005a) compararam os efeitos cataleptogênicos de diversas drogas antipsicóticas com propriedades variáveis de agonismo 5-HT_{1A}, na presença e na ausência de um antagonista deste receptor (WAY 100635). Os autores postulavam que, se a diminuição dos efeitos cataleptogênicos apresentadas por drogas que ativassem 5-HT_{1A} fosse realmente mediada pelo

receptor em questão, o tratamento com um antagonista 5-HT_{1A} deveria interferir desfavoravelmente neste efeito. Neste estudo, embora o WAY 100635 tenha produzido alterações na curva dose-efeito cataleptogênico do aripiprazol, estas não foram tão intensas que as observadas com outras drogas, possivelmente porque, no caso do aripiprazol, a baixa propensão à catalepsia seja apenas parcialmente atribuível à ativação de 5-HT_{1A}.

1. 4.2. Estudos Clínicos

A eficácia do aripiprazol no tratamento da esquizofrenia foi demonstrada em diversos ensaios clínicos duplo-cego randomizados, em que o fármaco foi comparado a outros antipsicóticos e ao placebo.

Potkin e cols. (2003) examinaram, em um estudo multicêntrico de 4 semanas envolvendo 404 pacientes com exacerbação aguda de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, a eficácia, segurança e tolerância do aripiprazol (20 ou 30 mg/dia) comparado à risperidona (6mg/dia) e placebo. Neste estudo, aripiprazol e risperidona mostraram-se significativamente superiores ao placebo nas dosagens testadas em todas as medidas de eficácia utilizadas. Além disso, o aripiprazol não apresentou diferenças significativas em mudanças nos escores médios de escalas para SEP a partir da *baseline*.

Kane e cols. (2002) compararam o aripiprazol (15 ou 30 mg/dia) ao haloperidol 10 mg/dia e placebo em um estudo duplo-cego randomizado multicêntrico com duração de 4 semanas no tocante a segurança, eficácia e tolerabilidade. Tanto haloperidol quanto o aripiprazol nas dosagens testadas foram significativamente superiores ao placebo em todas as escalas de eficácia

utilizadas, exceto na escala CGI (*Clinical Global Assessment*) – *Improvement* (um instrumento utilizado em pesquisas clínicas, cujo objetivo é avaliar objetivamente melhoras de sintomas) em que os escores finais de ambos os antipsicóticos foram significativamente mais baixos que os do placebo. Também neste estudo o aripiprazol apresentou perfil mais favorável de SEP.

Pigott e cols. (2003) conduziram um estudo multicêntrico randomizado, placebo controlado e duplo-cego, com duração de 26 semanas; a fim de avaliar tanto a eficácia, tolerabilidade e segurança do aripiprazol 15 mg/dia em pacientes esquizofrênicos (n=310), além de comparar a prevenção de recaídas do aripiprazol com o placebo. Neste estudo, o tempo de recaída nos pacientes usando aripiprazol foi significativamente superior ao dos usuários de placebo. O grupo tratado com aripiprazol apresentou superioridade ao placebo em todos os instrumentos de avaliação de eficácia empregados.

Christensen e cols. (2006) realizaram estudo naturalístico multicêntrico com duração de 6 meses, envolvendo 51 pacientes esquizofrênicos que responderam parcialmente às suas medicações antipsicóticas prévias. Aos participantes do estudo foi dado aripiprazol em monoterapia ou associado às medicações prévias. Apesar dos autores terem demonstrado melhoras significativas nos parâmetros psicopatológicos avaliados, o presente estudo deve ser avaliado com cautela por se tratar de um estudo aberto.

No entanto, apesar de sete estudos clínicos apontarem um efeito favorável no tratamento de pacientes esquizofrênicos associado a um bom perfil de tolerabilidade e segurança, alguns trabalhos mais recentes sugerem o contrário,

no que tange aos riscos de SEP. Sharma e Sorell (2006) apresentaram relato de caso de 1 paciente que, durante tratamento com aripiprazol, desenvolveu parkinsonismo e Srephichit e cols. (2006), o de um indivíduo que nunca recebera tratamento com antipsicóticos, desenvolvendo SNM com aripiprazol. Salmoiraghi e Odiyoor (2006) também descreveram um caso de extra-piramidalismo incapacitante associado ao aripiprazol em uma paciente, revertido imediatamente após a suspensão da droga. Sajbel e cols. (2005) descreveram um caso de discinesia associada ao aripiprazol e Mendhekar (2004) descreveu o caso de um paciente que desenvolveu um fenômeno discinético agudo, denominado clinicamente “Síndrome do Coelho”, ao usar o aripiprazol.

Os dados disponíveis na literatura sugerem que o aripiprazol, com seu mecanismo de ação distinto dos demais antipsicóticos disponíveis neste momento no comércio, parece ser uma alternativa segura para o tratamento de pacientes esquizofrênicos. Apesar dos trabalhos experimentais com animais endossarem a questão da segurança, a literatura clínica começa a apresentar alguns relatos, embora ainda tímidos e ocasionais, de acidentes extrapiramidais associados à droga. De fato, em se tratando de um novo perfil farmacodinâmico, mais estudos se fazem necessários para que conclusões definitivas possam ser estabelecidas.

1. 5. Quetiapina

A quetiapina é um antipsicótico atípico do grupo dos derivados dibenzodiazepínicos, cuja eficácia no tratamento da esquizofrenia já foi

demonstrada em diversos estudos clínicos controlados (Cheer e Wagstaff, 2004).

A quetiapina apresenta uma afinidade de ligação com os receptores 5-HT_{2A} relativamente maior do que a afinidade por receptores D₂, e, em modelos animais demonstrou uma atividade antipsicótica similar à da clozapina e baixa propensão à indução de SEP (Cheer e Wagstaff, 2004).

Diversos estudos com animais demonstraram que a quetiapina induz aumento de DA no córtex pré-frontal, avaliada por microdiálise, sugerindo, portanto, eficácia no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia: Pira e cols (2004), utilizando doses de 5, 10 e 20mg/kg de quetiapina administradas a ratos, demonstraram aumento de DA tanto em córtex pré-frontal quanto em núcleo caudado. Werkman e cols (2004), observaram um aumento da taxa de disparos de neurônios dopaminérgicos da SN e da ATV induzida pela quetiapina da ordem de 30%. Os autores acrescentam que a quetiapina não antagonizou a inibição dos disparos evocada pelo quinpirole, um agonista dopaminérgico, e pela anfetamina, o que pode indicar que o aumento das taxas de disparo induzido pela quetiapina não deva ser mediado apenas pela interação com receptores dopaminérgicos.

A avaliação do risco de indução de SEP com quetiapina em estudos com animais aponta para resultados favoráveis: Oh e cols (2002) avaliaram os efeitos da quetiapina no comportamento motor de ratos lesionados com 6-hidroxitriptamina e primatas não-humanos lesionados com MPTP, demonstrando que a droga foi, mesmo em baixas doses (4 a 5mg/kg p.o.), capaz de reverter o

encurtamento da resposta motora da levodopa administrada cronicamente aos animais lesionados.

Todavia, Ahlqvist e cols (2003), ao compararem a quetiapina (20mg/kg s.c.) e a olanzapina (2mg/kg s.c.) com a clozapina (2,5mg/kg s.c.), em relação ao bloqueio da catalepsia induzida pelo raclopride (um antagonista D2/3) e pelo antagonista D1/5 SCH 23390, não demonstraram efeitos catalépticos com olanzapina e quetiapina, mas sim com clozapina. Ao contrário desta droga, todavia, a quetiapina parece possuir baixa afinidade por receptores muscarínicos, diminuindo consideravelmente o risco para efeitos anticolinérgicos (Cheer e Wagstaff, 2004).

Os dados acima citados mostram que apesar de muitos estudos envolvendo os antipsicóticos, ainda é necessário investigar os efeitos farmacológicos destes compostos na tentativa de buscar aumento da eficácia e/ou diminuir os efeitos colaterais.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Verificar os efeitos farmacológicos do aripiprazol em ratos, comparando esta droga com um antipsicótico típico (haloperidol) e com um antipsicótico atípico (quetiapina).

2.2. Objetivos Específicos

- a. Observar os efeitos da administração oral aguda de aripiprazol (0,5mg/kg, 1mg/kg e 2mg/kg), quetiapina (50mg/kg), haloperidol (1mg/kg) e água deionizada sobre a atividade geral (ATG) em um campo aberto;

- b. Observar os efeitos da administração de APO (1mg/kg s.c.) a ratos tratados agudamente e por via oral (p.o.) com água deionizada, quetiapina (50mg/kg), haloperidol (1mg/Kg) e aripiprazol (2mg/kg);
- c. Observar os efeitos da administração oral prolongada de aripiprazol (2mg/kg), quetiapina (50mg/kg), haloperidol (1mg/kg) e água deionizada p.o., sobre a ATG de ratos observados em um campo aberto;
- d. Observar os efeitos da interrupção abrupta de um tratamento prolongado (30 dias) e por via oral com água deionizada, haloperidol (1mg/kg), aripiprazol (2mg/kg) e quetiapina (50 mg/kg).
- e. Observar os efeitos da administração de APO (1mg/kg SC) a ratos tratados prolongadamente e por via oral com água deionizada, quetiapina (50mg/kg), haloperidol (1mg/kg) e aripiprazol (2mg/kg).

3. Material e Métodos

3.1. Sujeitos Experimentais

Ratos Wistar (n=119), machos, com 3 meses de idade, provenientes do biotério da UFPR, mantidos a temperatura constante, ciclo claro/escuro de 12/12h, tratados com água e alimento à vontade. O manuseio dos animais e o protocolo experimental estão em concordância com o Comitê de Ética em Experimental Animal do Setor de Ciências Biológicas da UFPR.

3.2. Drogas

Aripiprazol (0,5mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg) p.o. (Bristol-Meyers Squibb)

Haloperidol (1mg/kg) p.o.(Jansen Farmacêutica)

Quetiapina (50mg/Kg) p.o. (Biossintética)

Cloridrato de APO (1mg/kg SC) (Sigma Chemical Company)

3.3. Observações Comportamentais

3.3.1. Medida da Atividade Geral dos Animais

A ATG dos animais foi avaliada por meio da observação direta dos mesmos em campo aberto, uma arena circular de madeira com 97 cm de diâmetro e 32,5 cm de altura, pintada de branco. O fundo desta arena é dividido por meio de 3 círculos concêntricos, em 3 partes que, por sua vez, são subdivididas através de segmentos de retas em 19 partes aproximadamente iguais. A arena está contida em uma caixa de madeira distando 42 cm do chão, tendo na sua parte frontal uma cortina que, devido às condições de iluminação, permite uma total observação do animal no campo aberto dificultando a este, a visão do experimentador. O aparelho descrito foi construído conforme aquele sugerido por Broadhurst (1960).

Cada animal foi colocado individualmente no centro da arena do campo aberto, sendo observado por um período de 5 minutos. Os animais dos grupos controle foram observados intercaladamente, durante a fase clara do ciclo de luz, entre as 7 e 12 horas. Entre as observações de cada rato, o campo aberto foi limpo com uma solução de água-álcool a 5%.

Do repertório comportamental de um rato observado em campo aberto registraram-se os seguintes parâmetros indicativos de sua ATG: frequência de locomoção (LO), frequência de levantar (LE) e duração da imobilidade (DI).

Cada unidade de *locomoção* corresponde ao ato de o animal penetrar com as 4 patas em uma das divisões do chão da arena. Cada unidade de

levantar corresponde à postura de o animal permanecer apoiado somente nas patas posteriores, com o tronco perpendicular ao chão da arena, tendo a cabeça dirigida para cima e tocando, ou não, com as patas anteriores as paredes do campo aberto. O parâmetro comportamental *imobilidade* é considerado como o período de tempo em segundos durante o qual o animal não apresenta atividade motora, permanecendo estático no que diz respeito à cabeça, tronco e membros (Ades, 1965). O registro das freqüências dos parâmetros foi realizado por intermédio de um contador digital, computando-se o total dos mesmos 5 minutos de observação e, neste tempo, a duração de imobilidade foi cronometrada.

3.3.2. Medida do Comportamento Estereotipado induzido pela APO

Para o registro quantitativo do comportamento estereotipado, os animais foram alojados individualmente em gaiolas metálicas (16x30x18cm). As observações foram sempre realizadas entre 13 e 17 horas.

O comportamento estereotipado foi quantificado através de uma escala de escores proposta por Setler e cols. (1976), que está na tabela 1. Esta escala atribui valores crescentes aos parâmetros comportamentais exibidos pelos animais, após o tratamento com APO. A avaliação do comportamento estereotipado foi realizada a intervalos de 10 minutos, durante 90 minutos consecutivos, medidos a partir da administração de APO. Nestes momentos, cada animal foi observado durante 10 segundos para atribuição do escore. Os escores obtidos para cada animal, nos 90 minutos, foram somados e com esses valores calculou-se, em cada grupo, as medianas da somatória dos escores.

Tabela 1. Escala de escores proposta por Setler e cols. (1976) para quantificar o comportamento estereotipado.

Escores	Comportamento
0	Adormecido ou parado.
1	Ativo.
2	Predominantemente ativo, mas com períodos curtos de farejar e/ou levantar estereotipado.
3	Atividade estereotipada constante, tal como farejar, levantar ou balançar a cabeça, mas com atividade locomotora ainda presente.
4	Atividade estereotipada constante realizada em um só local.
5	Atividade estereotipada constante, mas com períodos curtos de lambar e/ou roer e morder as barras da gaiola.
6	Lambar e/ou roer e morder as barras da gaiola.

3. 4. Experimentos

Experimento 1

Observar os efeitos da administração oral aguda de aripiprazol (0,5mg/kg, 1,0 mg/kg e 2,0 mg/kg); quetiapina (50 mg/kg), haloperidol (1,0mg/kg) e água deionizada, a animais observados em campo aberto, 1hora após a administração das drogas/salina.

Delineamento experimental

Foram utilizados 60 ratos, divididos aleatoriamente em 6 grupos iguais. Os animais foram tratados de acordo com o seguinte procedimento:

1. Grupo salina: administrada água deionizada p.o.
2. Grupo haloperidol: administrado haloperidol 1mg/kg p.o.
3. Grupo quetiapina: administrada quetiapina 50mg/kg p.o.
4. Grupo aripiprazol 1: administrado aripiprazol 0,5mg/kg p.o.
5. Grupo aripiprazol 2: administrado aripiprazol 1,0mg/kg p.o.
6. Grupo aripiprazol 3: administrado aripiprazol 2,0mg/kg p.o.

Decorridos 60 minutos da administração das drogas e água deionizada, os animais foram colocados em um campo aberto para observação da ATG, conforme item 3.3.1.

Experimento 2

Observar os efeitos da administração de APO (1mg/Kg SC) a animais tratados agudamente com haloperidol (1mg/Kg p.o.), aripiprazol (2 mg/Kg p.o.), quetiapina (50mg/Kg p.o.) e água deionizada (p.o.), através da medida do

comportamento estereotipado induzido pela APO, utilizando a escala proposta por Setler e cols. (1976).

Delineamento experimental

Foram utilizados 20 ratos divididos em 4 grupos iguais. Os animais foram tratados de acordo com o seguinte procedimento:

1. Grupo controle: receberam água deionizada p.o.
2. Grupo haloperidol: foi administrado haloperidol 1mg/kg p.o.
3. Grupo quetiapina: administrou-se quetiapina 50mg/kg p.o.
4. Grupo aripiprazol 1: administrado aripiprazol 0,5mg/kg p.o.

Decorridos 60 minutos da administração das drogas e água deionizada, os animais foram colocados em gaiolas individuais e receberam APO (1,0mg/kg s.c.) para o registro do comportamento estereotipado de acordo com o item 3.3.2.

Experimento 3

Observar os efeitos da retirada abrupta, após administração oral prolongada (30 dias), de água deionizada, haloperidol (1mg/Kg), aripiprazol (2 mg/Kg) e quetiapina (50mg/Kg); sobre a ATG de animais observados em campo aberto nos tempos 60 min., 24, 48, 72 e 96 h após a retirada abrupta dos tratamentos. ***Delineamento experimental***

Foram utilizados 39 ratos, divididos em 4 grupos. Os animais foram tratados durante 30 dias, 2 vezes por dia (8:00 e 17:00h), de acordo com o seguinte procedimento:

1. Grupo controle (n=10): administrou-se água deionizada p.o. pela manhã

(8:00) e à tarde (17:00).

2. Grupo haloperidol (n=10): recebeu haloperidol 1mg/kg p.o. pela manhã e à tarde.
3. Grupo quetiapina (n=9): administrada quetiapina 50mg/kg p.o. pela manhã e à tarde.
4. Grupo aripiprazol (n=10): administrado aripiprazol 2,0mg/kg p.o. pela manhã e à tarde.

Após a sexagésima injeção, o tratamento foi interrompido e os animais foram observados para avaliação da ATG em um campo aberto conforme o item 3.3.1, nos seguintes tempos: 60 min., 24, 48, 72 e 96 h após a retirada abrupta das drogas/água deionizada.

Experimento 4

Observar os efeitos da administração de APO (1mg/Kg s.c.) a animais tratados prolongadamente (30 dias), por via oral com água deionizada, haloperidol (1mg/Kg), aripiprazol (2 mg/Kg) e quetiapina (50mg/Kg), 100 horas após a suspensão abrupta das drogas, através da medida do comportamento estereotipado induzido pela APO, utilizando a escala proposta por Setler e cols. (1976).

Delineamento experimental

Foram utilizados 39 ratos, divididos em 4 grupos. Os animais foram tratados durante 30 dias, de acordo com o seguinte procedimento:

1. Grupo controle (n=10): administrou-se água deionizada p.o. pela manhã e à tarde.

2. Grupo haloperidol (n=10): foi administrado haloperidol 1mg/kg p.o. pela manhã e à tarde.
3. Grupo quetiapina (n=9): administrada quetiapina 50mg/kg p.o. pela manhã e à tarde.
4. Grupo aripiprazol (n=10): administrado aripiprazol 2,0mg/kg p.o. pela manhã e à tarde.

Cem horas após a sexagésima injeção, o tratamento foi interrompido e os animais foram colocados em gaiolas individuais e receberam APO (1,0 mg/kg s.c.) para o registro do comportamento estereotipado, conforme o item 3.3.2.

4. Resultados

Experimento 1

As figuras 2, 3 e 4 ilustram os efeitos decorrentes da administração aguda de água deionizada, haloperidol (1mg/kg), quetiapina (50mg/kg) e aripiprazol (0,5; 1,0 e 2,0mg/kg) nas frequências de LO e de LE e na DI dos animais.

Os resultados indicam que apenas os ratos do grupo haloperidol apresentaram diminuição estatisticamente significativa da frequência de LO e da frequência de LE em relação ao grupo controle, bem como aumento estatisticamente significativo da DI em relação ao controle. Além disso, os grupos quetiapina e aripiprazol (nas 3 dosagens utilizadas) apresentaram aumento estatisticamente significativo do parâmetro frequência de LO em relação ao grupo haloperidol e diminuição estatisticamente significativa do parâmetro DI em relação ao grupo haloperidol; contudo, em relação ao parâmetro frequência de LE apenas os animais tratados com aripiprazol (nas 3

dosagens utilizadas) apresentaram aumento estatisticamente significativo em relação ao grupo haloperidol.

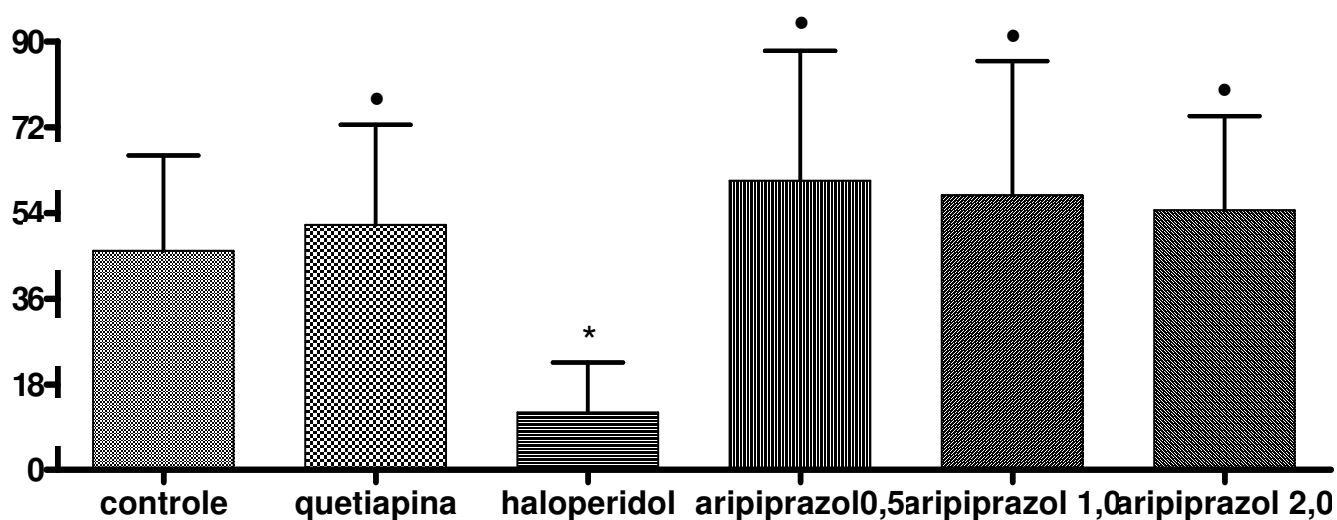


Figura 2: Frequência de LO de ratos tratados PO agudamente com água deionizada, quetiapina (50mg/kg), haloperidol (1mg/kg) e aripiprazol (0,5mg/kg; 1,0mg/kg e 2,0 mg/kg). Os valores estão representados pelas médias \pm desvio padrão.

ANOVA seguido do Teste de Tukey. $F=6,667$

* $p<0,05$ vs grupo controle

• $p<0,05$ vs grupo haloperidol

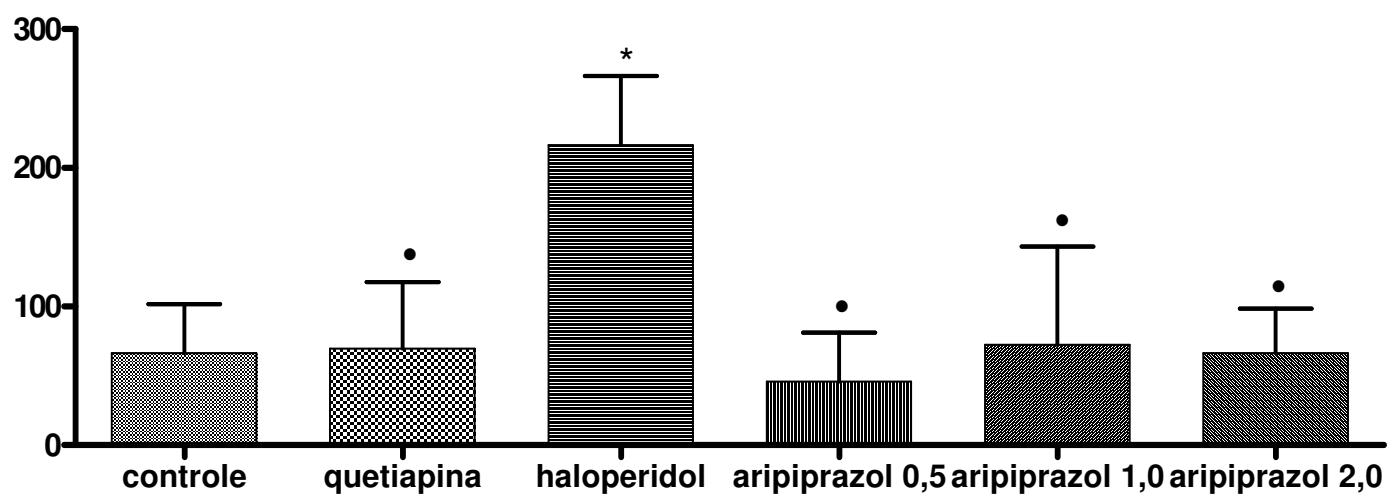


Figura 3: Duração da Imobilidade de ratos tratados PO agudamente com água deionizada, quetiapina (50mg/kg), haloperidol (1mg/kg) e aripiprazol (0,5mg/kg; 1,0mg/kg e 2,0 mg/kg). Os valores estão representados pelas médias \pm desvio padrão.

ANOVA seguido do Teste de Tukey. $F=17,8$

* $p<0,05$ vs grupo controle

• $p<0,001$ vs grupo haloperidol

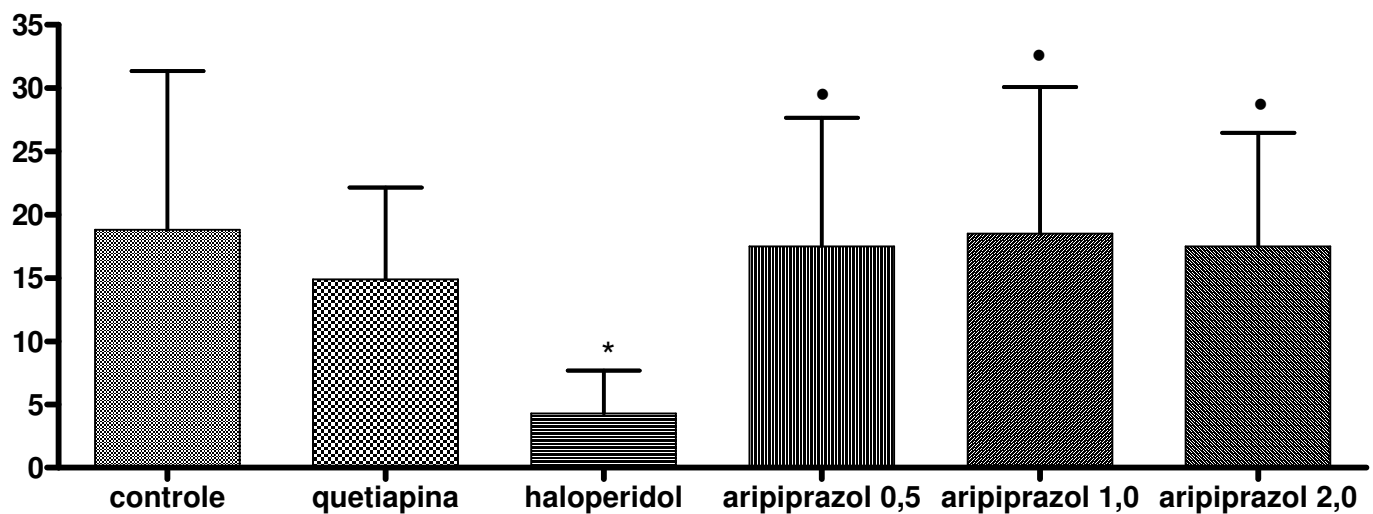


Figura 4: Frequência de LE de ratos tratados PO agudamente com água deionizada, quetiapina (50mg/kg), haloperidol (1mg/kg) e aripiprazol (0,5mg/kg; 1,0mg/kg e 2,0 mg/kg). Os valores estão representados pelas médias \pm desvio padrão.

ANOVA seguido do Teste de Tukey. $F=3,5$

* $p<0,001$ vs grupo controle

• $p<0,05$ vs grupo haloperidol

Experimento 2

A figura 5 ilustra os efeitos decorrentes da administração de haloperidol (1mg/kg), quetiapina (50mg/kg) e aripiprazol (2mg/kg) sobre o comportamento estereotipado induzido pela APO (1mg/Kg).

Os resultados indicam que apenas os animais do grupo haloperidol apresentaram diminuição estatisticamente significativa dos escores do comportamento estereotipado quando comparados aos animais do grupo controle. Os animais tratados com aripiprazol apresentaram aumento estatisticamente significativo das pontuações em relação ao grupo haloperidol.

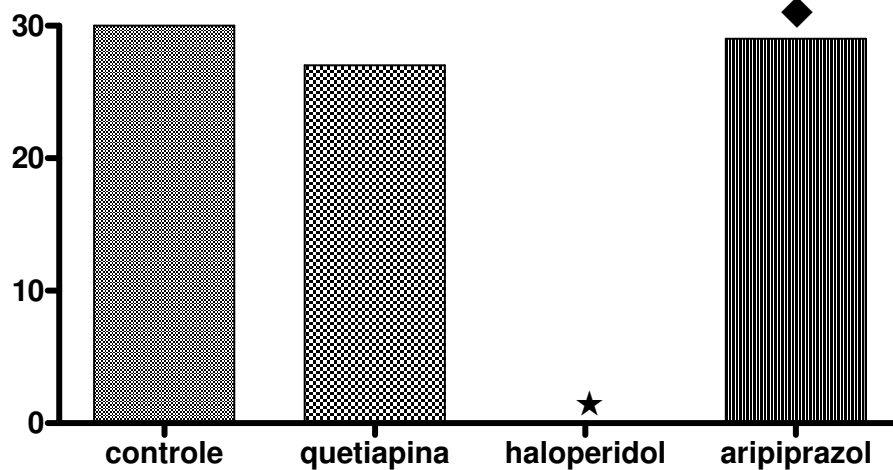


Figura 5: Comportamento estereotipado induzido pela administração de APO 1mg/kg SC a ratos previamente tratados com água deionizada, haloperidol 1mg/kg, quetiapina 50mg/kg e aripiprazol 2mg/kg. Os valores estão representados pelas medianas das pontuações da escala de Setler e cols(1976). Anova (Kruskal Wallis) seguida do teste de comparações múltiplas (H=11,64)

*p<0,05 vs grupo controle • p<0,05 vs grupo haloperidol

Experimento 3

1. Efeitos sobre o parâmetro locomoção

A figura 6 ilustra o efeito decorrente da administração prolongada de água deionizada, quetiapina 50mg/kg, haloperidol 1mg/kg e aripiprazol 2,0 mg/kg; 2 vezes ao dia, nas frequências de LO de ratos observados em campo aberto nos tempos 60 min., 24, 48, 72 e 96h após retirada abrupta das drogas.

Os resultados indicam que aos 60 min., apenas o grupo haloperidol apresentou diminuição da LO em relação ao grupo controle, ao passo que na sessão 24h apenas o grupo quetiapina apresentou aumento significativo do parâmetro LO em relação ao grupo controle. No tempo 48 h, os grupos haloperidol, quetiapina e aripiprazol apresentaram aumento estatisticamente significativo do parâmetro LO em relação ao grupo controle. Nas sessões de observação 72 e 96h, apenas o grupo haloperidol mostrou aumento estatisticamente significativo do parâmetro LO em relação ao grupo controle. Os ratos tratados com aripiprazol e quetiapina, nos tempos 72 e 96h, ao contrário, apresentaram diminuição estatisticamente significativa da LO em relação ao grupo controle.

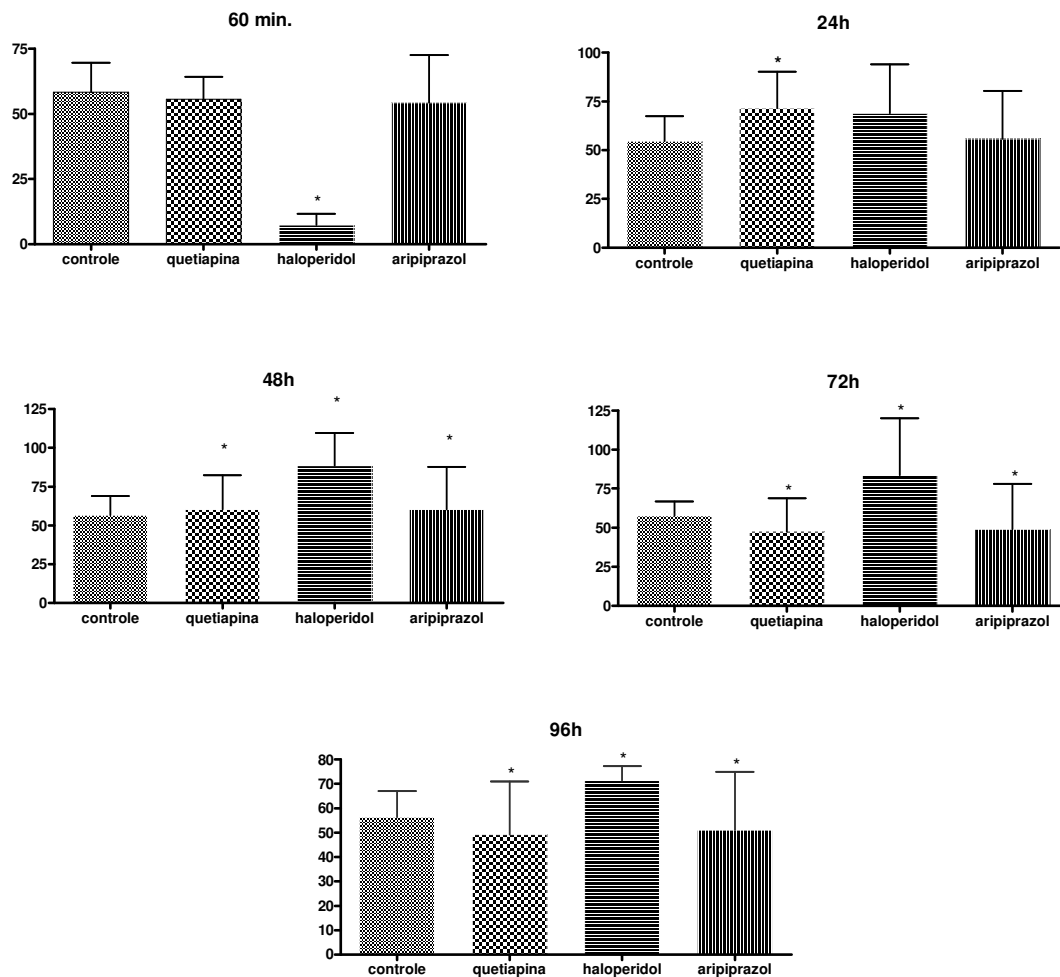


Figura 6: Efeitos da administração oral prolongada de água deionizada, haloperidol 1mg/Kg, quetiapina 50 mg/Kg e aripiprazol 2,0mg/kg sobre a freqüência de LO de ratos observados em campo aberto. Os valores estão representados pela média \pm desvio-padrão. ANOVA seguido do teste de Tukey.

F60min=41,6 F24h= 1,7 F48h=4,7 F72h=4,0 F96h=3,4

*p<0,05 vs grupo controle

2. Efeitos sobre o parâmetro tempo de imobilidade

A figura 7 ilustra o efeito decorrente da administração p.o. prolongada de água deionizada, quetiapina 50mg/kg, haloperidol 1mg/kg e aripiprazol 2,0mg/kg; 2 vezes ao dia, sobre a DI de ratos observados em campo aberto nos tempos 60 min., 24h, 48h, 72h e 96h após retirada abrupta das drogas.

Os resultados indicam que aos 60 min., o grupo haloperidol apresentou aumento estatisticamente significativo da DI em relação ao grupo controle e que os grupos quetiapina e aripiprazol apresentaram diminuição estatisticamente significativa do parâmetro em questão em relação ao grupo controle. No tempo 24h não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Nos tempos 48h e 72h houve diminuição estatisticamente significativa do parâmetro DI do grupo haloperidol em relação ao grupo controle e no tempo 96h apenas o grupo quetiapina apresentou aumento significativo em relação ao grupo controle.

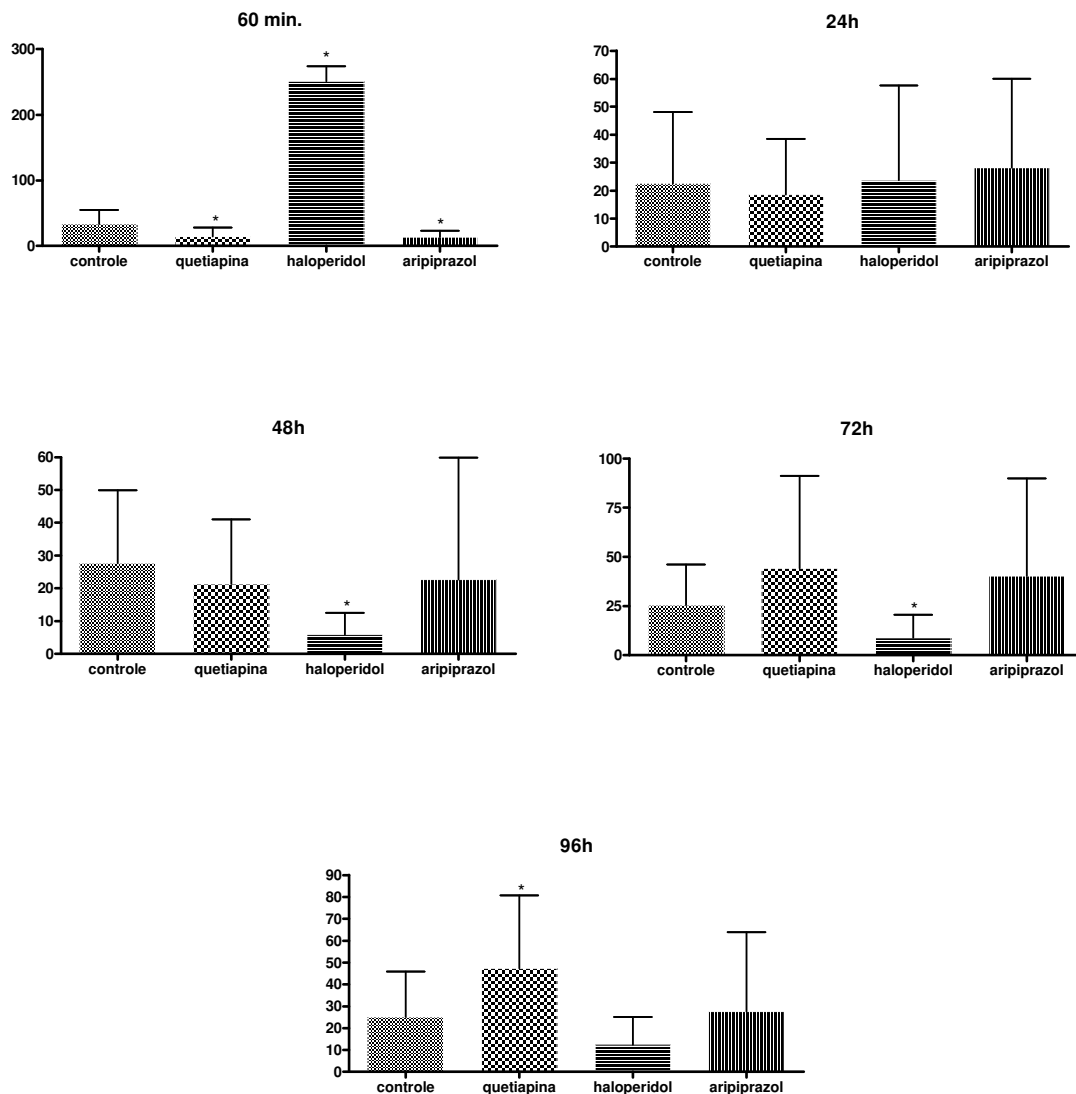


Figura 7: Efeitos da administração oral prolongada de água deionizada, quetiapina 50mg/kg, haloperidol 1mg/kg e aripiprazol 2mg/kg sobre a DI (em segundos) de ratos observados em campo aberto. Os valores estão representados pela média \pm desvio-padrão. ANOVA seguido do teste de TuKey.

F60min=9,6 F24h= 0,2 F48h=1,5 F72h=4,0 F96h=1,9

*p<0,05 vs grupo controle

3. Efeitos sobre o parâmetro frequência de levantar

A figura 8 ilustra o efeito decorrente da administração p.o. prolongada de água deionizada, quetiapina 50mg/kg, haloperidol 1mg/kg e aripiprazol 2,0mg/kg; 2 vezes ao dia, sobre a frequência de LE de ratos observados em campo aberto nos tempos 60 min., 24h, 48h, 72h e 96h após retirada abrupta das drogas.

Os resultados indicam que aos 60 minutos após a suspensão abrupta das drogas, o grupo haloperidol apresentou diminuição estatisticamente significativa na frequência de LE em relação ao grupo controle e o aripiprazol, diminuição deste parâmetro em relação ao grupo controle. Na sessão 24 h, o grupo quetiapina apresentou aumento estatisticamente significativo da frequência de LE em relação ao grupo controle. Quarenta e oito horas após a retirada, o grupo haloperidol apresentou aumento estatisticamente significativo do parâmetro em questão quando comparado ao grupo controle. Setenta e duas e 96 horas após a suspensão das drogas, apenas o grupo quetiapina apresentou diminuição estatisticamente significativa da frequência de LE em relação ao grupo controle.

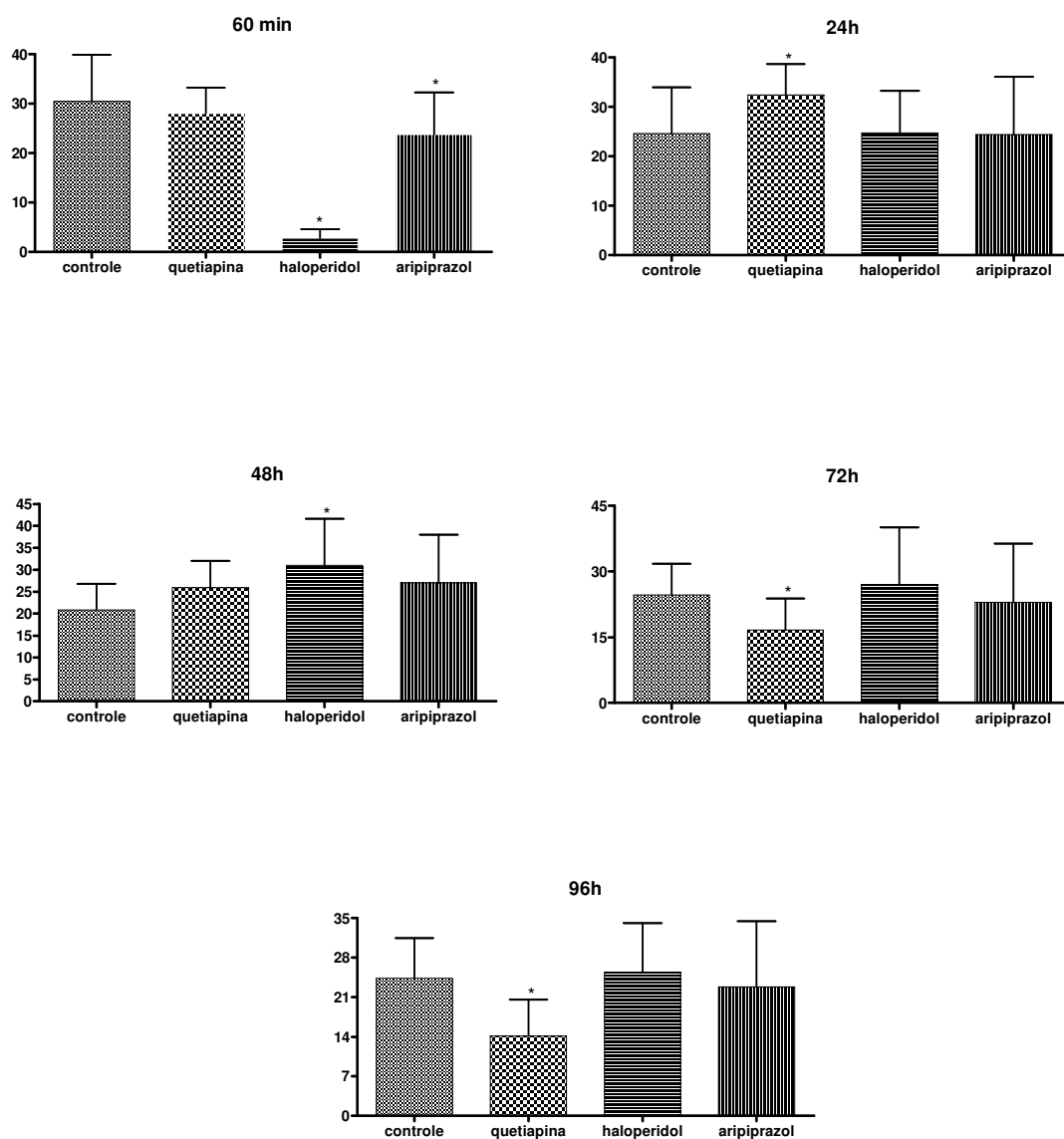


Figura 8: Efeitos da administração oral prolongada de água deionizada, quetiapina 50mg/kg, haloperidol 1mg/kg e aripiprazol 2mg/kg sobre a freqüência de LE de ratos observados em campo aberto. Os valores estão representados pela média ± desvio-padrão. ANOVA seguido do teste de Tukey.

F60min=32,8 F24h=1,7 F48h=2,3 F72h=1,6 F96h=3,2

*p<0,05 vs grupo controle

Experimento 4

Resultados

A figura 9 ilustra o efeito decorrente da administração de APO (1mg/kg) a ratos tratados prolongadamente com água deionizada, haloperidol (1mg/kg), quetiapina (50mg/kg) e aripiprazol (2mg/kg) sobre o comportamento estereotipado. Os resultados indicam que não houve diferenças estatisticamente significativas dos grupos haloperidol, quetiapina e aripiprazol em relação ao grupo controle, contudo, o grupo quetiapina apresentou aumento do comportamento estereotipado induzido por APO em relação ao grupo aripiprazol.

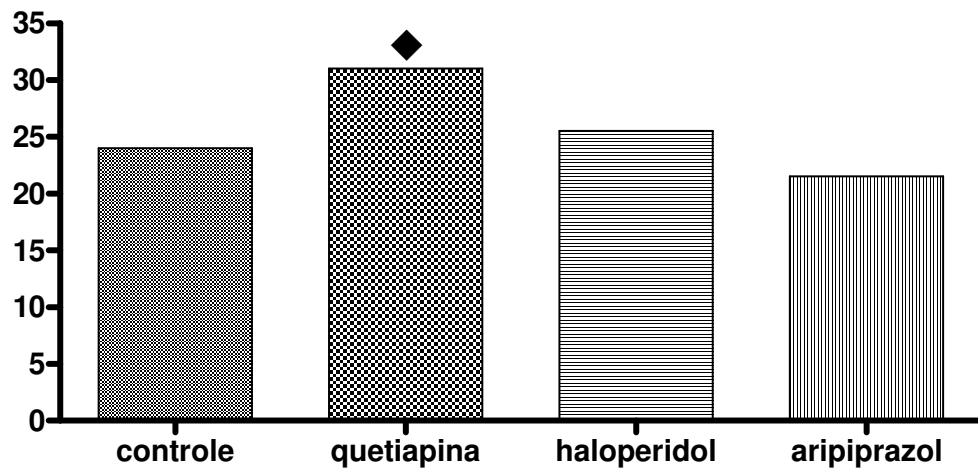


Figura 9: Comportamento estereotipado induzido pela administração de APO 1mg/kg SC a ratos tratados prolongadamente com água deionizada, haloperidol 1mg/kg, quetiapina 50mg/kg e aripiprazol 2mg/kg. Os valores estão representados pelas medianas das pontuações da escala de Setler e cols(1976) . Anova (Kruskal Wallis) seguida do teste de comparações múltiplas. Kruskal Wallis (H=8,85)

◆ $p < 0,05$ vs grupo aripiprazol

5. Discussão

Nossos dados mostraram, de maneira geral, que os animais tratados aguda e prolongadamente com aripiprazol apresentaram efeitos semelhantes aos do grupo controle sobre a função motora na maioria dos parâmetros avaliados pelos modelos comportamentais *Atividade Geral em um Campo Aberto* (ATG) e *Estereotipia Induzida pela APO*, bem como efeitos diversos dos observados nos animais tratados com haloperidol.

Observou-se, no primeiro experimento, uma diferença estatisticamente significativa entre os ratos do grupo haloperidol em relação aos animais do grupo controle, nos 3 parâmetros da ATG, ao contrário do que ocorreu com os animais tratados com aripiprazol e quetiapina.

A diminuição da LO e da frequência de LE e o aumento da DI podem ser explicados como decorrentes do bloqueio de receptores dopaminérgicos nigroestriatais. A DA está intimamente relacionada à função motora e os aumentos de seus níveis já foram relacionados tanto a incrementos na LO como à diminuição na DI de ratos em campo aberto (Bunney e cols., 1978; Bernardi e cols., 1981, Delfs e Kelley, 1990; Le Moal, 1995). Ao contrário, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos promoveu diminuição da LO e aumento na DI nos animais tratados com haloperidol.

O uso de antipsicóticos típicos para o tratamento da esquizofrenia baseia-se na premissa de que o bloqueio D2 na VML alivia os sintomas positivos. Contudo, como estes fármacos não possuem especificidade mesolímbica, eles bloqueiam receptores D2 nas vias nigroestriatal – causando SEP – e

mesocortical – piorando os sintomas negativos da doença. Mesmo causando tais efeitos colaterais, tratam-se de drogas de extrema valia, na medida em que minimizam o sofrimento psíquico associado à presença de sintomas positivos.

Os antipsicóticos típicos promovem, tanto em humanos como em animais, um estado de indiferença ao meio ambiente, sem sedação, também denominado catalepsia (Schatzberg e Cole, 1993). Neste sentido, a indução da catalepsia pelo haloperidol e outros antagonistas seletivos do receptor D2 apresenta marcante valor preditivo para a identificação de drogas com potencial de causarem SEP (Kleven e cols., 2005a). De fato, usuários de haloperidol apresentam grande probabilidade de desenvolverem SEP quando iniciam o tratamento ou quando aumentam a dosagem utilizada (Miyamoto e cols., 2003).

A idéia de que os SEP estejam relacionados ao bloqueio D2 nigroestriatal é reforçada por estudos pré-clínicos em que o tratamento agudo com antipsicóticos convencionais aumentou a expressão de c-fos RNAm no estriado dorsolateral e no núcleo *accumbens* (Miyamoto e cols., 2003). A expressão de c-fos no núcleo *accumbens* e no estriado dorsolateral está relacionada, respectivamente, aos efeitos terapêuticos e extrapiramidais destas drogas. Este mecanismo, todavia, não é o único envolvido na complexa fisiopatologia destes efeitos, uma vez que drogas como os antidepressivos inibidores da bomba de recaptação de 5-HT, que têm pouca ou nenhuma ação primária sobre sistemas dopaminérgicos, podem desencadear SEP (Owens, 2000).

Entretanto, o aripiprazol e a quetiapina, nas dosagens utilizadas, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo

controle quanto aos parâmetros avaliados. Estes resultados podem estar relacionados às ações da quetiapina e do aripiprazol nos receptores 5-HT_{2A}. Algumas das vantagens dos antipsicóticos atípicos sobre os típicos, como a menor incidência de SEP, parecem dever-se às suas ações de antagonismo do receptor 5-HT_{2A}. Um estudo clínico demonstrou que a administração da ritanserina, um antagonista de receptores 5-HT_{2A}, associado a antipsicóticos típicos, diminuiu a incidência de SEP (Bersani e cols., 1990). Hillegaart e cols. (1996) observaram que ratos tratados com agonistas 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A/C} apresentavam comportamento estereotipado acompanhado de um decréscimo da ATG e supressão de comportamento exploratório avaliados em um campo aberto, alterações comportamentais estas que foram revertidas com a administração de pindolol (antagonista 5-HT_{1A}) e ritanserina.

Bishop e Walker (2003) observaram que, ao tratarem ratos cujas vias dopaminérgicas haviam sido previamente lesadas pela 6-hidroxi-dopamina, com uma combinação de um agonista D₁ (SKF82958) e um agonista 5-HT₂, (+/-)6 – cloro - 7,8dihidróxi - 3alil – 1 – fenil - 2,3,4,5 - tetra-hidro - (1H) – 3 - benzazepina hidrobromida (DOI), houve uma resposta de hiperlocomoção por supersensibilidade, que foi revertida pela ritanserina.

Del Bel e cols. (2005), estudando os efeitos de Inibidores da Óxido Nítrico Sintase, como a N-G-nitro-L-arginina administrada agudamente, demonstraram que esta potencializava os efeitos catalépticos em ratos previamente tratados com haloperidol. Neste estudo, todavia, os autores descreveram potencialização da catalepsia obtida com o tratamento dos animais com ritanserina, resultados

conflitantes com os de Hillegaart e cols. Outros estudos falharam em reproduzir estes resultados (Den Boer e cols., 2000; Reavill e cols., 1999).

O receptor 5-HT_{2A} é amplamente distribuído no cérebro, com maiores concentrações no córtex e está presente em neurônios glutamatérgicos corticais e hipocampais, onde parece relacionar-se à diminuição da ação inibitória do GABA e em interneurônios GABAérgicos, onde estimula a liberação do GABA, apresentando, portanto, papel regulatório sobre a inibição da atividade neuronal (Meltzer e cols., 2003). Além disso, o bloqueio destes receptores está associado à liberação de DA na VNE (Stahl, 1998). A ocorrência dos receptores 5-HT_{2A} na substância negra e no tegmento ventral, áreas de onde se originam, respectivamente, as vias nigroestriatal e mesolímbica, reforça as teorias de seu papel na modulação de muitos efeitos dos antipsicóticos atípicos (Meltzer e cols., 2003). Desta maneira, o antagonismo 5-HT_{2A} promovido tanto pela quetiapina quanto pelo aripiprazol, mas não pelo haloperidol, poderia ter relação com seus efeitos favoráveis sobre a ATG observados no experimento 1.

No entanto, apesar do receptor 5-HT_{2A} ser um dos importantes alvos para a ação de muitos antipsicóticos atípicos, assim como de sua segurança quanto aos SEP, estudos clínicos e laboratoriais demonstraram que o antagonismo 5-HT_{2A} por si só não garante total proteção contra estes efeitos indesejáveis (Reynolds, 2004). Um dos argumentos contrários ao envolvimento do receptor 5-HT_{2A} na proteção contra SEP é que o antipsicótico típico clorpromazina, em altas doses, pode bloquear estes receptores (Reynolds, 2004). No entanto, Meltzer e cols. (2003) lembram que a clorpromazina, ao

contrário dos antipsicóticos atípicos, apresenta afinidade D2 superior à afinidade 5-HT2A.

A quetiapina apresenta propriedades de ação em múltiplos receptores. Sua afinidade por D2 é baixa a moderada e sua afinidade por 5-HT2A é moderada a alta. Além destes receptores, a quetiapina apresenta alta afinidade por receptores histaminérgicos H1, alfa-1 e alfa-2 adrenérgicos e baixa afinidade por 5-HT1A (Goldstein, 2000). A baixa atividade cataleptogênica desta droga poderia ser explicada, além de suas ações em 5-HT2A, por seus efeitos em receptores adrenérgicos, mas pouco provavelmente por suas ações em 5-HT1A.

Alguns autores afirmam que um possível mecanismo da segurança extrapiramidal da clozapina e da quetiapina são suas propriedades de antagonismo dos receptores alfa-2-adrenérgicos estriatais, provavelmente envolvidos na mediação de efeitos motores (Reynolds, 2004). Corroborando esta hipótese, o antagonista alfa-2 adrenérgico idazoxan pode melhorar sintomas motores na Doença de Parkinson e no Parkinsonismo experimental.

Invernizzi e cols. (2003) estudaram o efeito do idazoxan na catalepsia induzida por haloperidol em ratos e concluíram que a reversão da mesma deveu-se, pelo menos em parte, a mecanismos envolvendo o bloqueio de receptores alfa-2 adrenérgicos em neurônios serotoninérgicos. Estas conclusões basearam-se: 1. nas observações de que o idazoxan não afetou o aumento das concentrações extracelulares estriatais de DA – haloperidol induzidas, medidas por microdiálise; 2. na diminuição dos efeitos anti-catalépticos do idazoxan após

administração da neurotoxina 5,7-dihidróxitriptamina, tóxica para neurônios serotoninérgicos.

Kleven e cols. (2005b), lembrando que muitas drogas com propriedades de bloqueio do receptor alfa-2 adrenérgico são, também, agonistas de receptores 5-HT_{1A}, examinaram uma série de antagonistas alfa-2 adrenérgicos a fim de determinar o papel das ações sobre o receptor 5-HT_{1A} em suas ações anti-catalépticas. Estes autores observaram um papel diferencial do receptor 5-HT_{1A} nas ações anticatalépticas de alguns bloqueadores alfa-2 adrenérgicos.

Outra possibilidade a ser considerada é a mediação da diminuição dos efeitos catalépticos por drogas com efeitos antihistamínicos. Muitos antipsicóticos típicos e atípicos apresentam efeitos antiistamínicos (Roth e cols., 2003).

Os principais efeitos do bloqueio H₁ são: sedação – útil clinicamente no tratamento de pacientes agitados – e aumento do apetite (Babe e Serafin, 1996). A sedação é resultante do bloqueio de receptores H₁ localizados em áreas envolvidas com o controle da vigília e cognição, como neurônios talâmicos, células piramidais do neocórtex e neurônios colinérgicos ascendentes (Schwartz e Arrang, 2003). Neurônios histaminérgicos parecem ser regulados tonicamente por influência dopaminérgica e algumas evidências disso são a observação prévia de que a metanfetamina provocou liberação de histamina em cérebros de roedores através de um efeito indireto mediado por receptores D₂ e de que o haloperidol reduz a atividade de neurônios histaminérgicos (Schwartz e Arrang, 2003). Apesar de, em muitas situações clínicas, SEP serem manejados com

agentes antihistamínicos como a prometazina, seu uso deveria ser feito com cautela, uma vez que existem relatos de fenômenos distônicos em crianças, associados a fármacos que contém antihistamínicos em suas formulações (Owens, 2000).

O modelo experimental do *Comportamento Estereotipado Induzido pela APO* avalia a ocupação dos receptores D2 por antipsicóticos (Geyer e Ellembroek, 2003). O surgimento da estereotipia resulta da ligação da APO com os receptores D2 e a menor ou maior expressão deste efeito na presença de uma droga antipsicótica depende, respectivamente, da maior ou menor afinidade desta por D2 (Geyer e Ellembroek, 2003). A presença de um antagonista de baixa afinidade (antagonismo reversível) desloca a curva dose-resposta do agonista para a direita, isto é, serão necessárias doses crescentes do agonista para a obtenção da mesma resposta tecidual (Ross, 1996). Ao contrário, no antagonismo irreversível, estabelece-se uma ligação de alta afinidade entre o antagonista e o receptor, fazendo com que não haja resposta tecidual mesmo com o aumento da concentração do agonista (Ross, 1996).

No experimento 2, foram avaliadas as respostas induzidas pela APO na presença de antagonistas D2 com distintas afinidades pelo receptor (haloperidol e quetiapina) e de um agonista parcial D2 (aripiprazol).

A quetiapina administrada agudamente é um agente eficaz no bloqueio das respostas a agonistas dopaminérgicos, de maneira semelhante aos efeitos produzidos pelo haloperidol (Swerdlow e cols., 1994, Auclair e cols., 2006).

Swerdlow e cols. (1994) estudaram os efeitos da quetiapina utilizando o modelo da inibição do pré-pulso (PPI). Este modelo estuda os déficits sensoriais em esquizofrênicos; tanto estes pacientes quanto ratos tratados com APO apresentam déficits da PPI.

Este modelo pressupõe que existe uma inibição da resposta a um estímulo de maior intensidade (principal), quando outro estímulo de baixa intensidade é apresentado alguns instantes antes do estímulo principal (Geyer e Ellembrock, 2003). Assim, agonistas dopaminérgicos suprimem o PPI e drogas bloqueadoras do receptor D2 reverterem este efeito (Swerdlow e cols., 2006). No estudo de Swerdlow e cols. (1994), a quetiapina foi eficaz em reverter a supressão do PPI em animais tratados com APO.

Campbell e cols. (1991) avaliaram os efeitos do haloperidol, clozapina e quetiapina sobre as alterações comportamentais observadas em ratos que receberam DA intra-cerebral, observando efeitos positivos na reversão de tais comportamentos.

Auclair e cols. (2006) avaliaram o potencial de drogas com alguma atividade agonista no receptor 5-HT_{1A} – como o aripiprazol - sobre a supressão da PPI induzida pela APO em ratos. Estes autores, ao observarem a heterogeneidade de respostas de supressão do PPI entre os vários agentes testados, concluem que esta atividade depende mais do balanço das ações destas drogas nos receptores D₂ e 5-HT_{2A} do que de uma ação isolada em 5-HT_{1A}.

No experimento 2, apenas o haloperidol apresentou diminuição estatisticamente significativa dos escores do comportamento estereotipado induzido pela APO em relação ao grupo controle. Estes resultados podem ser explicados levando-se em conta que o haloperidol apresenta alta afinidade aos receptores D2, não sendo possível seu deslocamento deste sítio pela APO, suprimindo a estereotipia.

Aripiprazol e quetiapina não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no comportamento estereotipado induzido pela APO em relação ao grupo controle, dado que permite a conclusão de que, na presença de um agonista, estas drogas deslocam-se de suas ligações com o receptor D2, dando espaço para a ocupação pela APO, favorecendo a estereotipia.

À baixa afinidade de ligação dos antipsicóticos atípicos aos receptores D2 tem sido atribuída sua propriedade de tratar tanto os sintomas negativos quanto os positivos da esquizofrenia, com menor risco de surgimento de SEP (Lublin e cols., 2005, Kapur e Remington, 2001). A melhora dos sintomas negativos pode ser, pelo menos parcialmente, explicada pelo aumento da DA frontocortical proporcionado por estas drogas (Jordan e cols., 2004). Este aumento decorre do efeito de antagonismo D2 sobre os auto-receptores dopaminérgicos pré-sinápticos proporcionado por estes fármacos. Estudos que utilizam a técnica da microdiálise *in vivo* em ratos podem avaliar a propriedade de uma droga para aumentar as concentrações frontocorticais de DA.

Semba e cols. (1995) administraram aripirazol intraperitonealmente a ratos e avaliaram as variações das concentrações extra-celulares de DA e seus

metabólitos no microdialisado e descreveram diminuição da concentração frontocortical da DA, resultado que contraria a noção corrente da eficácia do aripiprazol contra sintomas negativos.

Mais tarde, Jordan e cols. (2004) argumentaram que este efeito pode ter sido consequência da via de administração utilizada e sugeriram que o mesmo efeito não apareceria se a droga fosse administrada por gavagem. Em seu experimento, estes autores examinaram as concentrações extracelulares frontocorticais e estriatais da DA e seus metabólitos, após administração oral aguda e crônica de diferentes doses de aripiprazol a ratos, comparando os efeitos obtidos aos derivados de um tratamento semelhante com olanzapina. Estes autores não observaram aumentos dose dependentes da concentração frontocortical de DA nos animais tratados com aripiprazol em contraste com os animais tratados com olanzapina. Esta diferença pode ser devida às diferentes ações do aripiprazol sobre o auto-receptor dopaminérgico, menos previsíveis do que as da olanzapina.

Segundo Kapur e Remington (2001), tão importante quanto a afinidade D2 de um antipsicótico, é sua taxa de dissociação do mesmo. Os antipsicóticos, de maneira geral, exercem sua atividade através da depressão da transmissão dopaminérgica tônica; contudo, a transmissão dopaminérgica fásica é essencial para a função adequada da DA (Kapur e Seeman, 2001). Acredita-se que os antipsicóticos que se dissociam com maior facilidade do receptor D2 interfeririam menos na transmissão dopaminérgica fásica, apresentando, por conseguinte, menos SEP (Kapur e Remington, 2001).

O aripiprazol, por sua vez, apresentou aumento estatisticamente significativo dos escores do comportamento estereotipado em relação ao haloperidol.

Conforme referido anteriormente, o aripiprazol, por suas propriedades de agonismo parcial, pode se comportar como um agonista ou como um antagonista, dependendo da concentração do agonista ser, respectivamente, diminuída ou aumentada (Semba e cols., 1995).

Fujikawa e cols. (1996) observaram que o aripiprazol pode causar comportamentos estereotipados em ratos, os quais são bloqueados em animais que recebem haloperidol previamente. Ao contrário, os autores observaram inibição dos comportamentos estereotipados causados por um agonista dopaminérgico – o talipexole -, após administração de aripiprazol.

Na situação experimental em foco, esperava-se que os efeitos do aripiprazol fossem predominantemente de antagonismo, na medida em que existiriam receptores D2 ocupados tanto pelo aripiprazol quanto pela APO, que, possivelmente, deslocou o aripiprazol de alguns receptores D2. O balanço final desta situação, em que parte dos receptores está ocupada por um agonista e parte por um agonista parcial, seria de diminuição da intensidade da estereotipia. No entanto, os animais tratados com aripiprazol receberam as maiores pontuações na escala de Setler e cols. (1976). Convém lembrar que o aripiprazol apresenta ações em receptores serotoninérgicos 5-HT1A e 5-HT2A, as quais, como resultante, favorecem a liberação de DA, uma possível explicação para o aumento da estereotipia.

O experimento 3 avaliou o efeito da administração prolongada de haloperidol, quetiapina e aripiprazol sobre a atividade geral de ratos observados em campo aberto. De fato, na clínica psiquiátrica, os antipsicóticos são usados por várias semanas, tempo durante o qual toda uma gama de efeitos indesejáveis também pode se manifestar.

Estes efeitos são decorrentes do bloqueio de receptores em vias dopaminérgicas ligadas ao controle dos movimentos (por exemplo, o Parkinsonismo) ou das alterações que se desenvolvem a longo prazo nestes receptores como decorrência no bloqueio dopaminérgico prolongado (como acontece na DT). Tais alterações abrangem tanto o aumento do número de receptores quanto o aumento de sua afinidade pelos agonistas endógenos, além do aumento da eficiência das cascatas de segundo mensageiros (Ross, 1996).

Diversos estudos com animais demonstraram que a suspensão abrupta de um tratamento prolongado como haloperidol está associada a aumento das freqüências de LO e de LE e diminuição da DI de ratos observados em campo aberto, resultantes da desocupação de receptores dopaminérgicos supersensibilizados, agora ocupados pela DA (Seeman, 1980; Chang e cols., 1989; Palermo Neto, 1982; Palermo Neto e cols., 1984, Palermo Neto e Bernardi, 1984).

Nossos dados mostram, em relação ao parâmetro freqüência de LO, que, sessenta minutos após a suspensão abrupta do tratamento prolongado com haloperidol, quetiapina e aripiprazol, apenas o grupo haloperidol apresentou diminuição estatisticamente significativa em comparação com o grupo controle.

Este resultado corrobora os resultados do Experimento 1, demonstrando a atividade cataléptica do haloperidol, bem como o perfil cataleptogênico favorável da quetiapina e do aripiprazol, mesmo após tratamento prolongado. Decorridos 60 minutos da suspensão das drogas, ainda há ligação dos antipsicóticos com receptores D2, não havendo, portanto, manifestações da estimulação destes receptores. A situação observada aqui é muito semelhante à ocorrida no Experimento 1, isto é, ainda existe bloqueio dopaminérgico promovendo catalepsia no grupo tratado com haloperidol.

Da mesma forma, aos 60 minutos, os animais tratados com haloperidol apresentaram aumento estatisticamente significativo da DI em relação ao controle e os tempos de imobilidade dos grupos aripiprazol e quetiapina mostraram diminuição estatisticamente significativa em relação ao controle. Este aspecto pode correlacionar-se com alguns dos efeitos do aripiprazol e da quetiapina sobre o receptor 5-HT_{2A}, aumentando a liberação de DA. O antagonismo 5-HT_{2A} isolado não tem propriedades antipsicóticas (Abi-Dargham e Laruelle, 2005), contudo, quando associado ao bloqueio D2, tal mecanismo parece ser uma explicação para a “atipicalidade” dos antipsicóticos de nova geração. Como mencionado acima, o bloqueio D2 na VMC está associado à piora de sintomas negativos, como apatia e isolamento social. Em ratos, o equivalente comportamental seria o de diminuição do comportamento exploratório. Os antipsicóticos com ação de antagonismo 5-HT_{2A} parecem melhorar estes sintomas na medida em que combinam o aumento da liberação

de DA proporcionada pelo bloqueio 5-HT_{2A} com a dissociação do receptor D₂ mesocortical, contrabalançando os efeitos indesejáveis de um bloqueio D₂ total.

Em relação à frequência de LE, aos 60 min, os grupos haloperidol e aripiprazol apresentaram diminuição estatisticamente significativa deste parâmetro em relação ao grupo controle, embora esta diminuição tenha sido bem mais pronunciada no grupo haloperidol. De fato, os animais que receberam quetiapina e aripiprazol, ao contrário dos que receberam haloperidol, continuaram a explorar o campo aberto, mesmo após terem recebido um tratamento prolongado com drogas antipsicóticas. Estes resultados parecem apoiar o efeito favorável das drogas de segunda geração e do aripiprazol sobre os sintomas negativos da esquizofrenia em relação aos antipsicóticos convencionais, além de um perfil favorável de SEP.

Após 24 horas, apenas o grupo quetiapina passou a apresentar aumento estatisticamente significativo da frequência de LO e da frequência de LE quando comparado ao grupo controle. Estes resultados podem ser explicados tomando-se como base o fato de que a quetiapina é, dentre as drogas avaliadas, aquela cuja afinidade D₂ é a menor (Abi-Dargham e Larouelle, 2005; Newmann-Tancredi e cols., 2005), desligando-se, então, mais rapidamente do receptor D₂, para dar lugar à DA. No entanto, nos tempos 72h e 96h, tanto quetiapina quanto aripiprazol e haloperidol apresentam diferenças estatisticamente significativas do parâmetro frequência de LO em relação ao grupo salina, salientando-se, contudo, que os grupos quetiapina e aripiprazol desenvolveram diminuição da frequência não só deste parâmetro, como da frequência de LE. Estes dados

sugerem, portanto, que, ao contrário do que ocorre com o haloperidol, aripiprazol e quetiapina não causem supersensibilidade de receptores dopaminérgicos.

O grupo haloperidol, ao contrário da quetiapina e do aripiprazol, manteve aumento estatisticamente significativo das freqüências de LO (nos tempos 48, 72 e 96 horas) e diminuição estatisticamente significativa da DI (nos tempos 48 e 72h) em relação ao grupo controle, o que poderia sugerir, frente aos dados deste experimento, que o fenômeno da supersensibilidade de receptores dopaminérgicos foi mais pronunciado neste grupo que nos demais antipsicóticos.

Entretanto, no experimento 4, o grupo que apresentou os maiores escores do comportamento estereotipado induzido pela APO foi o tratado com quetiapina, além de aumento estatisticamente significativo dos escores em relação ao grupo aripiprazol. Cruzando estes resultados com aqueles obtidos no experimento 3, qual sejam, o aumento precoce das freqüências de LO e de LE no tempo 24h da quetiapina em relação ao haloperidol e ao aripiprazol, poder-se-ia inferir pela ocorrência de supersensibilidade dopaminérgica. Levando-se em conta a ausência de artigos publicados envolvendo a observação de comportamentos associados à supersensibilidade dopaminérgica em ratos tratados com quetiapina na literatura científica, é válido recorrer à literatura clínica na tentativa de explicar os resultados obtidos no Experimento 4. Cabe aqui lembrar que o modelo da estereotipia induzida pela APO também é considerado por alguns autores como um modelo experimental de psicose

(Geyer e Ellembroek, 2003). Assim, agentes que revertem a estereotipia induzida pela APO seriam potenciais candidatos a drogas antipsicóticas.

Um fenômeno freqüentemente observado em clínica psiquiátrica é a rápida recidiva de sintomas psicóticos associados à interrupção abrupta de um tratamento crônico com antipsicóticos, um quadro denominado de *psicose de rebote* ou *psicose por supersensibilidade* (PPS) (Llorca e cols., 1999), que muitos autores consideram um “efeito colateral” similar à DT (Chouinard e cols., 1994).

O incremento do uso da clozapina favoreceu uma maior preocupação com a PPS, na medida em que ela ocorre com frequência em usuários deste fármaco. Contudo, a PPS também foi observada em usuários de quetiapina, juntamente do fenômeno da tolerância terapêutica, ou perda da eficácia da quetiapina contra os sintomas psicóticos. Segundo Margolese e cols. (2002) tanto a PPS quanto a tolerância terapêutica podem ser compreendidos considerando-se a baixa afinidade da quetiapina aos receptores D2. Estes autores afirmam que as múltiplas doses diárias necessárias de quetiapina são seguidas de supersensibilização de receptores D2 e que doses únicas diárias minimizam este efeito, na medida em que o neurônio produziria menos receptores dopaminérgicos porque são reduzidos os picos de concentração do antipsicótico. Mesmo assim, o risco de PPS também seria maior do que com drogas de mais alta afinidade D2.

Seeman e Tallerico (1998) lembram que drogas com baixa afinidade D2 exigem doses maiores para promoverem seus efeitos terapêuticos, quando comparadas às de alta afinidade.

Não existe, até o momento, nenhum estudo publicado associando o aripiprazol à PPS.

Então, a partir do que foi acima referido, é possível interpretar os resultados do Experimento 4 à luz dos mecanismos subjacentes àqueles que ocorrem em humanos que desenvolvem PPS após uso prolongado de um antipsicótico de baixa afinidade D2.

Tomados em conjunto, nossos dados mostraram que o aripiprazol é um antipsicótico com efeitos diversos dos já amplamente estudados efeitos do haloperidol sobre a função motora, na medida em que promoveu pouca ou nenhuma atividade cataleptogênica tanto nos experimentos agudos quanto nos prolongados com o modelo da ATG em Campo Aberto. Além disso, o aripiprazol não provocou o fenômeno da supersensibilização de receptores dopaminérgicos, conforme observado pelos resultados com os experimentos com o modelo da Estereotipia Induzida pela APO.

Clinicamente, este perfil de efeitos motores pode correlacionar-se a uma baixa incidência tanto de SEP como de DT.

6. Conclusões

Os resultados experimentais do presente trabalho permitem concluir que:

1. O aripiprazol, da mesma forma que a quetiapina, nas dosagens utilizadas, comportou-se de forma muito semelhante ao controle no que tange à emergência de efeitos catalépticos, sugerindo uma menor possibilidade de efeitos indesejáveis motores.
2. Ratos tratados agudamente com aripiprazol não apresentaram diferenças no comportamento estereotipado induzido pela APO em relação aos animais controle.
3. Ratos tratados prolongadamente com aripiprazol apresentaram diminuição significativa da frequência de LO em relação ao grupo controle, nas sessões 72 e 96h, ao contrário dos animais tratados com haloperidol, que apresentaram aumentos significantes deste parâmetro, que é um indicativo da supersensibilidade dos receptores dopaminérgicos centrais.
4. Comparados com o controle, os animais tratados prolongadamente com aripiprazol não apresentaram diferenças estatisticamente significativas do parâmetro DI nas sessões 24h, 48h, 72h e 96h, sugerindo que não houve supersensibilização de receptores dopaminérgicos pelo aripiprazol.
5. Comparados ao controle, os animais tratados prolongadamente com aripiprazol não apresentaram diferenças estatisticamente significativas do parâmetro frequência de LE nas sessões 24h, 48h, 72h e 96h, sugerindo

que não houve supersensibilização de receptores dopaminérgicos pelo aripiprazol.

6. Os animais tratados prolongadamente com aripiprazol não mostraram aumento do comportamento estereotipado induzido pela APO em comparação ao grupo controle, sendo possível atribuir tais resultados à ausência do fenômeno da supersensibilidade de receptores dopaminérgicos centrais. Os animais tratados com quetiapina, contudo, apresentaram aumento significativo deste parâmetro em relação ao aripiprazol, sugerindo a ocorrência de supersensibilidade dos receptores dopaminérgicos.

7. Referências Bibliográficas

1. ABI-DARGHAM, A.; LARUELLE, M. – Mechanisms of action of second generation antipsychotics drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. **Eur Psychiatry** 20(1): 15 – 27, 2005.
2. ADDINGTON, J. – The prodromal stage of psychotic illness: observation, detection or intervention? **J Psychiatry Neurosci** 28(2):93 – 97, 2003.
3. ADES, C. - A observação do comportamento em situações experimentais. **Ciência e Cultura**, 28:25-34, 1976.
4. AGUILAR, E.J.; MATCHERI, S.K.; MARTINEZ-QUILES, M.D., HERNÁNDEZ, J.; GOMEZ-BENEYTO, M.; SCHOOLER, N.R. – Predictors of acute dystonia in first episode psychotic patients. **Am J Psychiatry** 151 (12): 1819 – 1821, 1994.
5. AHLQVIST, J.; ISACSON, R.; WAHLESTEDT, C.; SALMI, P. - Anti-cataleptic effects of clozapine, but not olanzapine and quetiapine, um SCH23390 or raclopride induced catalepsy in rats. **Eur Neuropsychopharmacol** 13(3): 177 - 82, 2003.
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION – **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 4th edition. Washington, D.C., American Psychiatric Association, 1994.
7. AMES, D.; MARDER, S.R.; WIRSHING, W.C. – Risperidone: Clinical Applications. In: BREIER, A.; (ed.) – **The New Pharmacotherapy of**

- Schizophrenia.** American Psychiatric Press, Washington, D. C., 15 - 40, 1996.
8. AUCLAIR, A.L.; KLEVEN, M.S.; BESNARD, J.; DEPOORTERE, R.; NEWMAN-TANCREDI, A. – Actions of novel antipsychotic agents on apomorphine induced PPI disruption: influence of combined serotonin 5-HT(1A) receptor activation and dopamine D(2) receptor blockade. **Neuropsychopharmacology**, 18 (Epub ahead of print), 2006.
 9. BABE JR, K.S.; SERAFIN, W.E. – Histamina, bradicinina e seus antagonistas. In: HARDAMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, G.A. – **As Bases farmacológicas da Terapêutica.** Mc Graw Hill 423 – 437, 1996.
 10. BALDESSARINI, R.J. – Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos: psicose e ansiedade. In: GILMAN, G.A.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W. (eds.) – **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** McGraw-Hill Interamericana Editores, Rio de Janeiro, 290 – 313, 1996.
 11. BARDIN, L.; KLEVEN, M.S.; BARRET-GREVOZ, C.; DEPOORTERE, R.; NEWMAN-TANCREDI, A. – Antipsychotic-Like vs cataleptogenic actions of novel antipsychotics having D(2) antagonist and 5-HT(1A) agonist properties. **Neuropsychopharmacology** (Epub ahead of print), 2005.
 12. BASSIT, D.P. – Efeitos colaterais dos antipsicóticos. In: LOUZÃ NETO, M.R.; ELKIS, H. (eds.) – **Esquizofrenia: abordagem atual.** Lemos Editorial, São Paulo, 71 - 107, 1999.

13. BASSIT, DP; LOUZÃ NETO, MR – **Discinesia Tardia**. Editora Casa do Psicólogo, São Paulo, 99 – 135, 1999.
14. BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. – **Neurociências, desvendando o sistema nervoso**. 2ª edição, Artes Médicas, Porto Alegre, 131 – 162, 2002.
15. BERNARDI, M.M. – **Sobre o uso crônico do haloperidol**. São Paulo, 1981 [Tese de Doutorado – Instituto de Ciências Biomédicas – USP]
16. BERNARDI, M.M.; DE SOUZA, H.; PALERMO NETO, J. – Effects of a single and long-term haloperidol administration on open-field behavior of rats. *Psychopharmacol* 73: 171 – 175, 1981.
17. BERSANI, G.; GRISPINI, A.; MARINI, S.; PASINI, A.; VALDUCCI, M.; CIANI, N. – 5-HT_{2A} antagonist ritanserin in neuroleptic-induced parkinsonism: a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. **Clin Neuropsychopharmacol** 13: 500 – 506, 1990.
18. BISHOP, C.; WALKER, P.D. – Combined intraestriatal dopamine D₁ and serotonin 5-HT₂ receptor stimulation reveals a mechanism for hyperlocomotion in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. **Neuroscience** 121 (3): 649 – 657, 2003.
19. BREIER, A.; BUCHANAN, R.W. – Clozapine: current status and clinical applications. In: BREIER, A.; (ed.) – **The New Pharmacotherapy of Schizophrenia**. American Psychiatric Press, Washington, D. C., 1 – 13, 1996.
20. BROADHURST, P.L. - Experiments in psychogenetics. IN: EISENK, H.J.

- Experiments in personality.** London, Routledge & Kegan Paul, 1960.
21. BUNNEY, B.S.; GRACE, A.A. – Acute and chronic haloperidol treatment: comparison of effects on nigral dopaminergic activity. **Life Sci** 343: 783 – 787, 1978.
 22. BURRIS, K.D.; MOLSKI, T.F.; XU, C.; RYAN, E.; TOTTORI, K.; KIKUCHI, T.; YOCCA, F.D.; MOLINOFF, P.B. – Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. **J Pharmacol Exp Ther**, 302(1): 381 – 389, 2002.
 23. CACCIA, S. – Biotransformation of post-clozapine antipsychotics. **Clin Pharmacokinet** 38(5):393 – 414, 2000.
 24. CAMPBELL, A.; YEGHIAYAM, S.; BALDESSARINI, R.J.; NEUMEYER, J.L. – Selective antidopaminergic effects of S(+)-N-n-propylnoraporphines in limbic versus extrapyramidal sites in rat brain: comparisons with typical and atypical antipsychotic agents. **Psychopharmacology** 103 (3): 323 – 329, 1991.
 25. CASEY, DE – Tardive dyskinesia – Pathophysiology. In: BLOOM, FE; KUPFER, DJ (eds.): **Psychopharmacology: The fourth generation of progress.** Raven Press, Ltd., New York, 1497 – 1502, 1995.
 26. CHANG, W.H.; JAW, S.S.; TSAY, L. – Chronic haloperidol treatment with low doses may enhance the increase of homovanilic acid in the rat brain **Eur J Pharmacol** 162: 151 – 156, 1989.
 27. CHEER, S.M.; WAGSTAFF, A.J. - Quetiapine: a review of its use in the management in the treatment of schizophrenia. **CNS Drugs** 18(3): 173 -

199, 2004.

28. CHOUINARD, G.; VAINER, J.L.; BELANGER, M.C.; TURNIER, L.; BEAUDRY, P.; ROY, J.Y.; MILLER, R. – Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic – induced supersensitivity psychosis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 18(7): 1129 – 1141, 1994.
29. CHRISTENSEN, A.F.; POULSEN, J.; NIELSEN, C.T.; BORK, B.; CHRISTENSEN, A.; CHRISTENSEN, M. – Patients with schizophrenia treated with aripiprazole, a multicentre naturalistic study. **Acta Psychiatr Scand** 113(2): 148 – 153, 2006.
30. COSI, C.; WAGET, A.; ROLLET, K.; TESORI, V.; NEWMAN-TANCREDI, A. – Clozapine, ziprasidone and aripiprazole but not haloperidol protect against kainic acid-induced lesion of the striatum in mice, in vivo: role of 5-HT_{1A} receptor activation. **Brain Res** 1043 (1 – 2): 32 – 41, 2005.
31. DE SOUZA, H. & PALERMO-NETO, J. - A quantitative study of cholinergic-dopaminergic interactions in the central nervous system. **Pharmacol.**, 24:222-229, 1982.
32. DEL BEL E.A.; GUIMARAES, F.S.; BERMUDEZ-ECHEVERRY, M.; GOMEZ, M.Z.; SCHAIVETO-DE-SOUZA, A.; PADOVAN-NETO F.E.; TUMAS, V.; BARION-CAVALCANTI, A.P.; LAZZARINI, M.; NUCCI-DASILVA, L.P.; DE PAULA-SOUZA, D. – Role of the nitric oxide on motor behavior. **Cell Mol Neurobiol** 25(2): 371 – 92, 2005.
33. DELFS, J.M.; KELLEY, A.E. – The role of D1 and D2 dopamine receptors

- in oral stereotypy induced by dopaminergic stimulation of the ventrolateral striatum. **Neurosci** 39: 59 – 67, 1990.
34. DEN BOER, J.A.; VAHLNE, J.O.; POST, P.; HECK, A.H.; DAUBENTON, F.; OLBRICH, R. – Ritanserin as odd-on medication to neuroleptic therapy for patients with chronic or subchronic schizophrenia. **Hum Psychopharmacol** 15: 179 – 189, 2000.
35. DOLLFUS, S.; EVERITT, B. – Symptom structure in schizophrenia: two-, three- or four- factor models? **Psychopathology** 31(3): 120 – 130, 1998.
36. ELKIS, H. – Evolução do conceito e quadro clínico nos dias de hoje. In: LOUZÃ NETO, M.R.; ELKIS, H. (eds.) – **Esquizofrenia: abordagem atual**. Lemos Editorial, São Paulo, 11 – 31, 1999.
37. FERNANDES, M.J.S. - **Estudo das monoaminas e dos aminoácidos neurotransmissores no hipocampo de ratos, durante crises epilépticas induzidas pela pilocarpina**. São Paulo, 1991. [Tese de Mestrado - EPM].
38. FUJIKAWA, M.; NAGASHIMA, N.; INOUE, T.; YAMADA, K.; FURUKAWA, T. – Partial agonistic effects of OPC-14597, a potential antipsychotic agent, on yawning behavior in rats. **Pharmacol Biochem Behav** 53(4): 903 – 909, 1996.
39. GEYER, M.A.; ELLENBROEK, B. – Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. **Prog Neurosychopharmacol Biol Psychiatry**, 27 (7): 1071 – 1079, 2003.
40. GIANUTSOS, G.; DRAWBAUGH, R.B.; HYNES, M.D.; LAL, H. –

- Behavioral evidence for dopaminergic supersensitivity after chronic haloperidol. **Life Sci** 14: 887 – 898, 1974.
41. GOLDSTEIN, J.M. – The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? **International journal of Neuropsychopharmacology** 3: 339 – 349, 2000.
42. GRUNDER, G; CARLSSON, A; WONG, DF – Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. **Arch Gen Psychiatry**, 60 (10): 974 – 977, 2003.
43. HILLEGART, V.; ESTIVAL, A.; AHLENIUS, S. – Evidence for specific involvement of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A/C} receptor in the expression of patterns of spontaneous motor activity of the rat. **Eur J Pharmacol** 295(2 – 3); 155 – 161, 1996.
44. INVERNIZZI, R.W.; GARAVAGLIA, C.; SAMANIN, R. – The alfa 2-adrenoceptor antagonist idaxozan reverses catalepsy induced by haloperidol in rats independent of striatal dopamine release: role of serotonergic mechanisms. **Neuropsychopharmacology** 28(5): 872 – 879, 2003.
45. JORDAN, S.; KOPRIVICA, V.; DUNN, R.; TOTTORI, K.; KIKUCHI, T.; ALTAR, A.C. – In vivo effects of aripiprazole on cortical and striatal dopaminergic and serotonergic function. **European Journal of Pharmacology** 483: 45 – 53, 2004.
46. KANE, J; CARSON, WH; SAHA, AR; MC QUADE, RD; INGENITO, GG; ZIMBROFF, DL, ALI MW – Efficacy and safety of aripiprazole and

- haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. **J Clin Psychiatry**, 63(9): 763 – 771, 2002.
47. KANE, MK – Tardive dyskinesia: Epidemiological and clinical presentation. In: BLOOM, FE; KUPFER, DJ (eds.): **Psychopharmacology: The fourth generation of progress**. Raven Press, Ltd., New York, 1485 – 1495, 1995.
48. KAPUR, S.; REMINGTON, G. – Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. **Biol Psychiatry** 50: 873 – 883, 2001.
49. KAPUR, S.; SEEMAN, P. – Does fast dissociation from the dopamine D2 receptors explain atypical antipsychotic action – a new hypothesis. **Am J Psychiatry** 158: 360 – 369, 2001.
50. KIKUCHI, T.; TOTTORI, K.; UWAHODO, Y.; HIROSE, T.; MIWA, T.; OSHIRO, Y.; MORITA, S. – 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. **J Pharmacol Exp Ther**, 274(1): 329 – 336, 1995.
51. KLEVEN, M.S.; BARRET-GREVOZ, C.; SLOT, L.B.; NEWMAN-TANCREDI, A. – Novel Antipsychotic agents with 5-HT_{1A} agonist properties: role of 5-HT_{1A} receptor activation in attenuation of catalepsy induction in rats. **Neuropharmacology** 49 (2): 135-143, 2005.
52. KLEVEN, M.S.; BARRET-GREVOZ, C.; SLOT, L.B.; NEWMAN-

- TANCREDI, A. – Anticataleptic properties of alpha-2 adrenergic antagonists in the crossed leg position and bar tests: differential mediation by 5-HT_{1A} receptor activation. **Psychopharmacol** 177(4): 373 – 380, 2005.
53. LANGER, S.Z.; TRENDELEMBURG, U. – Decrease of effectiveness of phenoxybenzamine after chronic denervation and chronic decentralization on the nictitating membrane of the pithed cat. **J Pharmacol Exp Therap** 163: 290 – 299, 1968.
54. LARA, D.R.; BELMONTE DE ABREU, P. – Esquizofrenia. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. (eds.) – **Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos**. Artes Médicas, Porto Alegre, 109 – 117, 2000.
55. LE MOAL, M. – Mesocorticolimbic dopaminergic neurons. In: BLOOM, F.E.; KUPFER, D.J. (ed.) – **Psychopharmacology: The fourth generation of progress**. Raven Press, New York: 283 – 294, 1995.
56. LENT, R. – **Cem Bilhões de Neurônios – Conceitos fundamentais de Neurociência**. Atheneu, Rio de Janeiro, 97 – 132 (2002).
57. LI, Z.; ICHIKAWA, J; DAI, J; MELTZER, H.Y. – Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. **European Journal of Pharmacology**, 493: 75 – 83, 2004.
58. LIPTON, A.A.; CANCRO, R. – Esquizofrenia: aspectos clínicos. In: KAPLAN, H.I.; SADOCK, J.B. (eds.) – **Tratado de Psiquiatria**, 3ª edição.

- Artes Médicas, Porto Alegre, 1039 – 1059, 1999.
59. LLORCA, P.M.; PENAULT, F.; LANCON, C.; DUFUMIER, E., VAIVA, G. – The concept of supersensitivity psychosis. The particular case of clozapina. **Encephale** 25(6): 638 – 644, 1999.
60. LUBLIN, H.; EBERHARD, J.; LEVANDER, S. – Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. **Int Clin Psychopharmacol** 20(4): 183 – 198, 2005.
61. MARDER, S.R.; VAN PUTTEN, T. – Antipsychotic medications. In: SCHATZBERG, A.F.; NEMEROFF, C.B. (eds.) – **Textbook of Psychopharmacology**. American Psychiatric Press, Washington D.C.: 247 – 261, 1995.
62. MARGOLESE, H.C.; CHOUINARD, G.; BEAUCLAIR, L.; BÉLANGER, M.C. – Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. **J Clin Psychopharmacol** 23(4): 347 – 352, 2002.
63. MC GAVIN, JK; GOA, KL – Aripiprazole. **CNS Drugs**, 16(11): 779 – 786, 2002.
64. MELTZER, H.Y. - Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. In: DAVIS, K.L.; CHARNEY, D.; COYLE, J.T.; NEMEROFF, C. (eds.): **Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress**. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 819 - 831, 2002.

65. MELTZER, H.Y.; LI, Z.; KANEDA, Y.; ICHIKAWA, J. – Serotonin-receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. **Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry** 27: 1159 – 1172, 2003
66. MENDHEKAR, D.N. – Aripiprazole-induced rabbit syndrome. **Aust N Z J Psychiatry** 38 (7): 561, 2004.
67. MILLAN, M.J.; LEJEUNE, F.; GOBERT, A. – Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. **Journal of Psychopharmacology** 14 (2): 114 – 138, 2000.
68. MIYAMOTO, S; DUNCAN, GE; GOFF, DC; LIEBERMAN, JA – Therapeutics of Schizophrenia. In: DAVIS, KL; CHARNEY, D; COYLE, JT; NEMEROFF, C (ed.) – **Neuropsychopharmacology: The Fifth generation of Progress**. Raven Press, Ltd. New York: 775 – 809, 2003.
69. MOMIYAMA, T.; AMANO, T; TODO, N.; SASA, M. – Inhibition by a putative antipsychotic quinolinone derivative (OPC-14597) of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. **European Journal of Psychopharmacology** 310: 1 – 8, 1996.
70. MONCRIEFF, J. – Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. **Acta Psychiatr Scand**, 114: 3 – 13, 2006.

71. MOORE, H.; WEST, A.R.; GRACE, A.A. - The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. **Biol Psychiatry** 1;46(1):40-55, 1999.
72. NEISEWANDER, J.L.; CASTANEDA, E. & DAVIS, D.A. - Dose-dependent differences in the development of reserpine-induced oral dyskinesia in rats: support for a model of tardive dyskinesia. **Psychopharmacol.**, **116**:79-84, 1994.
73. NEWMAN-TANCREDI, A.; ASSIÉ, M.B.; LEDUC, N.; ORMIÈRE, A.N.; DANTY, N.; COSI, C. - Novel antipsychotics activate recombinant human and native rat serotonin 5-HT_{1a} receptors: affinity, efficacy and potential implications for treatment of schizophrenia. **Int J Neuropsychopharmacol** 8: 1 - 16, 2005.
74. NICHOLSON, D., CHIU, W. - Neuroleptic malignant syndrome. **Geriatrics** 59(8):36, 38-40, 2004.
75. OH, J.D.; BIBBIANI, F.; CHASE, T.N. - Quetiapine attenuates levodopa-induced motor complications in rodents and primate parkinsonian models. **Exp Neurol** 177(2): 557 – 64, 2002.
76. OWENS, D.G.C. – **A Guide to extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs**. Cambridge University Press, Cambridge:33 – 62, 2000.
77. OWENS, M.J.; CRAIG RISCH, S. – Atypical antipsychotics. In: SCHATZBERG, A.F.; NEMEROFF, C.B. (eds.) – **Textbook of**

- Psychopharmacology**. American Psychiatric Press, Washington D.C.: 263 – 280, 1995.
78. PALERMO NETO, J. – Supersensitivity, drug withdrawal and open field behavior. **Psychopharmacol Bull** 18: 11 – 12, 1982.
79. PALERMO NETO, J.; BERNARDI, M.M.: Kinetic analysis of central nervous system supersensitivity induced in rats by long-term haloperidol administration. Part II: KB Determination. **Psychopharmacol Bull** 20(4): 681 – 683, 1984.
80. PALERMO NETO, J.; BERNARDI, M.M.; SABAN, R. – Kinetic analysis of central nervous system supersensitivity induced in rats by long-term haloperidol administration. Part I: pA2 Determination. **Pharmacology** 28: 207 – 210, 1984.
81. PIGOTT, TA; CARSON, WH; SAHA, AR; TORBEYNS, AF, STOCK, EG; INGENITO, GG – Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. **J Clin Psychiatry**, 64(9): 1048 – 1056, 2003.
82. PIRA, L.; MONGEAU, R.; PANI, L. - The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenalina and dopamine release in the rat prefrontal cortex. **Eur J Pharmacol**, 504(1 - 2): 61 - 64, 2004.
83. POTKIN, SG; SAHA, AR; KUJAWA, MJ; CARSON, WH; ALI, M; STOCK, E; STRINGFELLOW, J; INGENITO, G, MARDER, SR – Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. **Arch**

- Gen Psychiatry**, 60 (7): 681 – 690, 2003.
84. PRINSEN, E.P.; KLEVEN, M.S.; KOEK, W. – The cataleptogenic effects of the neuroleptic nemonapride are attenuated by its 5-HT_{1A} receptor agonist properties. **Eur J Pharmacol** 356 (2 – 3): 189 – 192, 1998.
85. REAVILL, C.; KETTLE, A.; HOLLAND, V.; RILEY, G.; BLACKBURN, T.P. – Attenuation of haloperidol-induced catalepsy by a 5-HT_{2A} antagonist. **Br J Pharmacol** 126: 572 – 574, 1999.
86. REYNOLDS, G.P. – Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. **Psychopharm** 18(3): 340 – 345, 2004.
87. ROSS, E.M. – Farmacodinâmica: Mecanismos de ação das drogas e relação entre concentração da droga e seu efeito. In: GILMAN, G.A.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W. (eds.) – **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. McGraw-Hill Interamericana Editores, Rio de Janeiro, 21 - 31, 1996.
88. ROTH, B.L.; SHEFFLER, D.; POTKIN, S.G. – Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for “atypicality”? **Clinical Neuroscience Research**, 3: 108 – 117, 2003.
89. SAJBEL, T.A.; CHENEY, E.M.; DEQUARDO, J.R. – Aripiprazole-induced dyskinesia. **Ann Pharmacother** 39 (1): 200 – 201, 2005.
90. SALMOIRAGHI, A.; ODIYOOR, M. – A case of Aripiprazole-induced extrapyramidal side effects. **J Psychopharmacol** (Epub ahead of print), 2006.
91. SETLER, P.; SARAU, H.; MCKENZIE, G. – Differential attenuation of some effects of haloperidol in rats given scopolamine. **Eur J Pharmacol**, 39:

117 – 126, 1976.

92. SHAPIRO, DA; RENOCK, S; ARRINGTON, E; CHIODO, LA; LIU, LX; SIBLEY, DR; ROTH, BL; MAILMAN, R – Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. **Neuropsychopharmacology**, 28 (8): 1400 – 1411, 2003.
93. SCHATZBERG, A.F.; COLE, J.O. – **Manual de Psicofarmacologia Clínica**. Segunda Edição. Artes Médicas, Porto Alegre: 64 – 106, 1993.
94. SCHWARTZ, J.C.; ARRANG, J.M. – Histamine. In: DAVIS, KL; CHARNEY, D; COYLE, JT; NEMEROFF, C (ed.) – **Neuropsychopharmacology: The Fifth generation of Progress**. Raven Press, Ltd. New York: 179 - 190, 2003.
95. SEEMAN, P. – Brain dopamine receptors **Pharmacol Rev** 32: 229 – 313, 1980.
96. SEEMAN, P.; KO, F.; TALLERICO, T. - Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. **Mol Psychiatry** 26: *as supplied by publisher*, 2005
97. SEEMAN, P.; TALLERICO, T. – Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. **Mol Psychiatry** 3(2): 123 – 134, 1998.
98. SEMBA, J.; WATANABE, A.; KITO, S.; TORU, M - Behavioural and neurochemical effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on dopaminergic mechanisms in rat brain.

- Neuropharmacology** 34(7):785-91, 1995.
99. SETLER, P.; SARAU, H. & MCKENZIE, G. - Differential attenuation of some effects of haloperidol in rats given scopolamine
100. SHARMA, A.; SORELL, J.H. – Aripiprazole-induced parkinsonism. **Int Clin Psychopharmacol** 21(2): 2006
101. SHARPLESS, S.K. – Reorganization of function in the nervous system – use and disuse. **Ann Rev Physiol** 28: 357 – 388, 1964.
102. SHARPLESS, S.K. – Supersensitivity – like phenomena in the central nervous system. **Fed Proc**, 34: 1990 – 1997, 1975.
103. SILAY, Y.S; JANKOVIC, J. – Emerging drugs in Tourette syndrome. **Exp Opin Emerg Drugs**, 10(2): 365 – 380, 2005.
104. STAHL, S.M. – Dopamine systems stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. **J Clin Psychiatry** 62(12): 923- 924, 2001.
105. STAHL, S.M. – **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Clínicas**. Medsi, Rio de Janeiro, 283 – 327, 1998.
106. STANNILAND, C.; TAYLOR, D. – Tolerability of atypical antipsychotics. **Drug Safety** 22(3): 195 – 214, 2000.
107. SWERDLOW, N.R.; BAKSHI, V.; GEYER, M.A. – Seroquel restores sensorimotor gating in phencyclidine-treated rats. **J Pharmacol Exp Ther** 279 (3): 1290 – 1299, 1996.
108. SWERDLOW, N.R; TALLEDO, J.; SUTHERLAND, A.N.; NAGY, D.; SHOEMAKER, J.M. – Antipsychotic effects on prepulse inhibition in

- normal “low-gating” humans and rats. **Neuropsychopharmacology** Feb 8; [Epub ahead of print], 2006.
109. SWERDLOW, N.R; ZISSOK, D.; TAAID, N. – Seroquel (ICI 204,636) restores prepulse inhibition of acoustic startle in apomorphine-treated rats: similarities to clozapine. **Psychopharmacology** 114 (4): 675 – 678, 1994.
110. TAMMINGA, CA; CARLSSON, A – Partial dopamine agonists and dopaminergic stabilizers, in the treatment of psychosis. **Curr Drug Target CNS Neurol Disord**, 1(2): 141 – 147, 2002.
111. TARSY, D.; BALDESSARINI, R.J. – Behavioral supersensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with the synaptic function of catecholamines. **Neuropharmacol** 13: 927 – 940, 1974.
112. TARSY, D; BALDESSARINI, RJ; TARAZI, FI – Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. **CNS Drugs**, 16(1): 23 – 45, 2002.
113. TONELLI, H; TONELLI, D; POIANI, G; VITAL, MABF; ANDREATINI, R – Reliability and clinical utility of a portuguese version of the Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS) for tardive dyskinesia in brazilian patients. **Braz j Med Biol Res**, 36(4): 511 – 514, 2003.
114. TRENDELEMBURG, U. – Mechanisms of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetics amines. **Pharmacol Rev** 18: 629 – 640, 1966.
115. TRENDELEMBURG, U. – Time course of changes in sensitivity after

- denervation of the nictitating membrane of the spinal cat. **J Pharmacol Exp Therap** 142: 335 – 342, 1963.
- 116.TSAI, G.; COYLE, J. T. – Glutamatergic Mechanisms in Schizophrenia. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 42: 165 – 179, 2002)
- 117.VITAL, M.A.B.F.; FRUSSA-FILHO, R. & PALERMO-NETO, J. - Effects of monosialoganglioside on dopaminergic supersensitivity. **Life Sci.**, **56**(26):2299-2307, 1995.
- 118.VITAL, MABF – Efeitos do monosialogangliosídeo GM1 na supersensibilidade de receptores dopaminérgicos centrais. Tese (Doutorado). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1996.
- 119.VITAL,M.A.B.F.; FRUSSA-FILHO, R.; PALERMO-NETO, J. - Effects of monosialoganglioside on a new model of tardive dyskinesia. **Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat.** 21: 1169 - 1179, 1997.
120. WERKMAN, T.R.; OLIJSLAGERS, J.E.; PERLSTEIN, B.; JANSEN, A.H.; MCCREARY, A.C.; KRUSE, C.G.; WANDMAN, W.J. - Quetiapine increases the firing rate of rat substantia nigra and ventral tegmental area dopamine neurons in vitro. **Eur J Pharmacol** 506 (3): 47 - 53, 2004.
- 121.WINANS, E – Aripiprazole. **Am J Health-Syst Pharm**, 60 (1): 2437 – 2445, 2003.
- 122.WONG, C.H.A.; VAN TOL, H.H.M. - Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** 27: 269 – 306, 2003.

123.ZOCCHI, A.; FABBRI, D.; HEIDBREDEDER, C.A. – Aripiprazole increases dopamine but not noradrenaline and serotonin levels in the mouse prefrontal cortex. **Neurosci Lett** 387(3): 157-161, 2005.